

Matematica e Biologia: breve racconto in quattro atti (più una premessa)

(I Parte)

Giovanni Naldi
Dipartimento di Matematica e Applicazioni
Università degli studi di Milano-Bicocca
Via Bicocca degli Arcimboldi n.8
20126 Milano
e-mail: naldi@matapp.unimib.it

"La matematica ha un ruolo centrale nella cultura... l'ideale di tutta la scienza è di diventare matematica. L'ideale delle leggi fisiche è di diventare teoremi matematici, la matematica è the end of science...anche della biologia". Così rispondeva il professor Giancarlo Rota a chi gli chiedeva del ruolo della matematica nella cultura¹. Cosa centra la Biologia con la Matematica (e viceversa)? Cercheremo in questo articolo di fare uno schizzo veloce del rapporto tra queste due discipline scientifiche. Come tutte le storie che si rispettino questo rapporto è fatto di amore, odio, uomini, ipotesi, errori (e anche mode). Speriamo che il lettore si incuriosisca e possa continuare aggiungendo da solo un altro atto a questo breve racconto.

"The unreasonable effectiveness of mathematics in the natural sciences" (**Principio di Wigner**)

"The unreasonable ineffectiveness of mathematics in the biological sciences" (**Principio di Gelfand**)

Le relazioni ed intersezioni tra la Matematica e la Biologia, o più in generale le Scienze della Vita, sono antiche anche se spesso sconosciute. Basterebbe citare alcuni nomi dei personaggi coinvolti per sottolineare questi importanti legami: Pitagora, Fibonacci, Cardano, Fourier, Gauss, von Helmholtz, Riemann, Einstein, D'Arcy Thompson, Turing, Wiener, von Neumann. Sofisticati "strumenti" matematici sono stati utilizzati o sono emersi da applicazioni di carattere biologico: si pensi, per esempio, allo sviluppo dello studio dei processi stocastici o dei metodi statistici a partire da problemi in genetica o epidemiologia. Certo, il dibattito riguardo l'utilità e l'applicabilità dei modelli matematici in Biologia è aperto e non è raro imbattersi in argomenti "alla moda" che, pur essendo utili in alcuni ambiti, non possono essere "imposti" ovunque (anche alla Biologia)². Inoltre il fatto che la conoscenza ultima dei processi viventi sarà espressa nel linguaggio matematico non è sicuro ma, anzi, ritenuto da alcuni discutibile. Sicuramente è impossibile in un breve articolo riuscire a parlare delle varie influenze della Matematica sulla Biologia (e viceversa): cercheremo di farlo attraverso alcuni esempi che non vogliono essere esaustivi ma solo fornire un invito per ulteriori approfondimenti. Occorre subito osservare che, almeno fino ad oggi, la matematica è comunque risultata essere uno strumento utile per compiere previsioni sul comportamento di alcuni modelli biologici, oppure ha fornito un utile linguaggio coinciso per la descrizione di alcuni fenomeni. In alcune situazioni semplici, in misura però minore a quanto accaduto in altri ambiti (per esempio in fisica teorica), la matematica ha suggerito "spiegazioni" di fenomeni biologici (per

¹ Intervista riportata nel libro: Percorsi Calcolati, di M. Fontana, Edizioni Le Mani, Genova, 1996.

² Si veda per esempio l'articolo *Dalla Complessità alla perplessità*, J. Horgan, Le Scienze n. 324 (1995).

esempio sul perché vi siano certe forme in natura). La creatività matematica potrebbe portare in dote anche alla biologia idee e spunti fecondi.

Quali sono le aree considerate "importanti" della Biologia? Il *National Research Council* americano aveva recentemente identificato le seguenti (in ogni caso sono passati circa dieci anni: è un elenco indicativo).

- Organizzazione della cellula
- Ecologia ed ecosistemi
- Evoluzione
- Organizzazione del genoma
- Crescita e sviluppo
- Sistema immunitario
- Approccio integrato tra funzionalità dell'organismo e malattie
- Strutture molecolari e funzioni
- Neurobiologia e sviluppo
- Nuove tecnologie e industria biotecnologica
- Biologia delle piante ed agricoltura

Potrà sorprendere ma la Matematica ha influenzato quasi tutte queste aree. Più recentemente sono inoltre sorti settori nuovi e fortemente interdisciplinari fin "dalla nascita": per esempio la Biologia Molecolare Computazionale. Una delle grandi sfide in quest'ultimo campo di ricerca consiste nel costruire modelli per grandi polimeri biologici (proteine, acidi nucleici, lipidi,...): potremmo dire, anche se in modo un po' superficiale, che il Biologo descrive il disegno biochimico e cellulare, il Chimico riempie i dettagli atomici e molecolari, il Fisico estende il disegno a livello elettronico e di forze soggiacenti, il Matematico formula ed analizza appropriati modelli numerici ed algoritmi, l'Informatico e l'Ingegnere provvedono all'implementazione degli algoritmi e dei modelli (solitamente su computer ad alte prestazioni). Certo non si deve pensare ad una sorta di "catena di montaggio intellettuale" ma come una possibilità per una ricerca comune con una forte necessità interdisciplinare. In caso contrario si finirebbe con l'immaginare una situazione tipica da barzelletta: "C'era una volta un matematico, un fisico, un biologo,....".

Vi sono anche casi in cui non è stata la Matematica ad interessarsi di "fenomeni biologici" con tecniche o suggerimenti, è stata invece la Biologia a fornire idee alla Matematica. Alcuni esempi: gli algoritmi genetici, le reti neurali, il DNA Computing. Un ulteriore esempio: "l'intelligenza di sciame"³: alcuni difficili problemi di ottimizzazione combinatoria sono stati affrontati partendo dall'osservazione del comportamento dei cosiddetti insetti sociali, per esempio formiche o api. Ogni giorno, le formiche risolvono dei problemi complessi grazie a una somma di interazioni semplici tra ciascun individuo. Per esempio, seguendo opportune tracce, una formica è in grado di scegliere il percorso più breve per andare dal nido al cibo. Progressivamente le formiche capiscono di essere sul tragitto corto e ottimizzano così i loro spostamenti. I Ricercatori stanno simulando cammini di formiche virtuali per fornire algoritmi efficienti per la gestione di complesse reti informatiche.

Nel seguito introdurremo i quattro esempi descritti come quattro atti, non tanto perché rappresentano quattro episodi di un'opera unica ma solo quattro scene differenti delle molteplici intersezioni tra Matematica e Scienze della Vita. Non sono episodi tra di loro omogenei e non saranno trattati con il medesimo livello di dettaglio: al lettore curioso speriamo comunque di fornire le indicazioni necessarie per proseguire ed approfondire.

³ Il lettore interessato può fare un salto, per esempio, al sito di Marco Dorigo presso Université Libre de Bruxelles, <http://iridia.ulb.ac.be/~mdorigo/>

"... la matematica non è una scienza empirica, eppure il suo sviluppo è strettamente legato a quello delle scienze naturali...addirittura non si può negare che alcune delle migliori ispirazioni in matematica, in quelle parti di essa che costituiscono la matematica pura come uno se la può immaginare, vengano dalle scienze naturali..."

(J. von Neumann, *The mathematician*, in R.B. Heywood, *The work of the mind*, University of Chicago Press, 1947).

"La gran parte dei concetti matematici più avanzati, come i numeri complessi, gli operatori lineari,...e la lista potrebbe continuare quasi indefinitamente, sono stati escogitati proprio per essere argomenti adatti a far sì che il matematico vi possa dimostrare la sua ingegnosità e il suo senso della bellezza formale....il matematico non potrebbe formulare più di una manciata di teoremi interessanti senza definire concetti che vanno oltre quelli contenuti negli assiomi e che tali concetti sono definiti in vista di permettere ingegnose operazioni logiche che fanno appello al nostro senso estetico, sia per se stesse sia rispetto ai loro risultati, di grande semplicità e generalitàE' difficile evitare l'impressione di trovarci qui di fronte a un miracolo, per la sua sorprendente natura del tutto paragonabile al miracolo che la mente umana possa concatenare un migliaio di ragionamenti senza cadere in contraddizione, o al doppio miracolo dell'esistenza delle leggi di natura e della capacità della mente umana di divinarle..... Il fatto miracoloso che il linguaggio della matematica sia appropriato per la formulazione delle leggi della fisica è un regalo meraviglioso che noi non comprendiamo né meritiamo. Dovremmo esserne grati e sperare che rimanga valido nella ricerca futura e che si estenda, nel bene e nel male, per farci piacere o forse anche per gettarci nello sconcerto, a più ampi settori del sapere"

(E.P. Wigner, *The unreasonable effectiveness of mathematics in the natural science*, Communications in Pure and Applied Mathematics vol. 13, pp. 1-14,1960)

"...Nella sua forma più volgare (ed è la forma volgare di sofisticate dottrine intellettuali quella che si diffonde negli ambienti intellettuali) la dottrina formalista era supposta affermare che la matematica consiste semplicemente di manipolazioni formali di simboli non interpretati, o di ragionamenti mediante deduzioni formali (esse stesse ridotte semplicemente a una manipolazione di simboli) da assunzioni qualunque fintanto che esse potevano essere esibite in una forma simbolica esplicita. Considerato sotto questa forma (e risulta chiaro da sue esplicite affermazioni che Hilbert avrebbe ritenuto orripilante questa forma assunta dalla sua concezione) la dottrina formalista volgare è giunta a mettere in discussione anche la possibilità di un qualunque contenuto oggettivo di ogni parte della matematica...Nel contesto della matematica applicata all'analisi dei fenomeni del mondo naturale, essa riduce ogni applicazione significativa, per principio, ad un miracolo ed a un trionfo del volontà sul contenuto. ..."

"... Riassumendo, la matematica come scienza di forme significative interagisce in maniera sempre più ampia con l'intero contesto del pensiero e della pratica umani."

(F.E. Browder, S. MacLane, *The relevance of mathematics*, in aa.vv. *Mathematics today. Twelve informal essays*, a cura di L.A. Steen, Springer, New York 1978)

ATTO I, i sistemi dinamici.

Consideriamo la funzione $f(x) = 2x$, e supponiamo che x rappresenti il numero di individui di una certa popolazione (non preoccupiamoci, per ora, di precisare l'insieme numerico a cui appartiene x) mentre $f(x)$ denota la popolazione un'ora più tardi. Abbiamo un semplice modello matematico. Sia, per esempio $x=100$, dopo un'ora abbiamo una popolazione $f(x)=f(100)=200$, e se aspettiamo ancora un'ora di tempo la popolazione diviene di $f(200)=400$ individui e così via. La nostra regola esprime quindi il fatto che ad ogni ora la popolazione raddoppia:

$$\begin{array}{ccccccc}
 x=100 & \rightarrow & f(x) = 200 & \rightarrow & f(f(x)) = 400 & \rightarrow & \dots & (S1) \\
 \text{Dopo 1 ora} & & & & \text{Dopo 2 ore} & & \dots &
 \end{array}$$

Abbiamo appena descritto un semplice esempio di sistema dinamico. Gli ingredienti sono: un insieme di possibili stati, una regola che determina lo stato attuale in funzione degli stati passati. Nel seguito si considereranno sistemi tali che il proprio stato possa essere descritto da un vettore N -dimensionale (x_1, x_2, \dots, x_N) . Nel semplice esempio precedente lo stato è determinato da un solo valore numerico, inoltre il "tempo" assume solo valori interi non negativi $0, 1, 2, \dots$. Una classe di sistemi dinamici molto importante riguarda invece sistemi con tempo continuo, dove la variabile "tempo" è una variabile reale (solitamente maggiore o uguale a zero). Nel caso dei sistemi dinamici a tempo continuo l'evoluzione dello stato è governata da un sistema di equazioni differenziali. Facciamo un esempio di sistema dinamico di quest'ultimo tipo (anche se non di origine biologica): il pendolo semplice come illustrato in Figura 1.

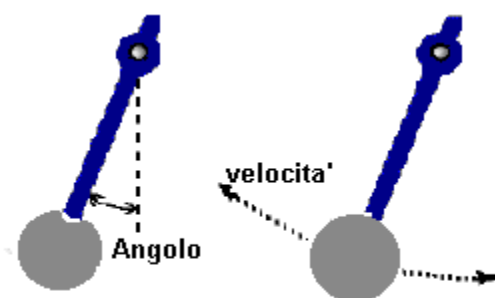


Figura 1. Pendolo semplice, variabili di stato del sistema.

Lo stato del sistema è determinato dall'angolo rispetto alla verticale (corrispondente allo stato di riposo) e dalla velocità del pendolo misurata lungo il suo cammino. Il moto del pendolo è governato da una regola ben definita e deterministica: se conosciamo lo stato del sistema la legge del moto può teoricamente prevedere cosa accadrà nel futuro⁴. L'insieme M di tutti i possibili stati di un sistema si chiama spazio degli stati o spazio delle fasi. Indichiamo con T l'insieme dei tempi. Un sistema dinamico è quindi definito dagli insiemi M e T e da una opportuna⁵ funzione f

$$f: M \times T \longrightarrow M \quad (S2)$$

Per descrivere graficamente l'evoluzione del sistema dinamico possiamo utilizzare due modalità: tracciare le traiettorie delle singole componenti (coordinate) dello stato del sistema in funzione del tempo (nell'esempio del pendolo disegneremmo due grafici: angolo in funzione del tempo, velocità in funzione del tempo), oppure tracciare la traiettoria del sistema nello spazio delle fasi (nel caso del pendolo disegneremmo una curva nello spazio angolo/velocità). Lo spazio delle fasi può avere varie forme, in Figura 2. Si mostrano due possibilità nel caso del pendolo semplice: un cilindro o un

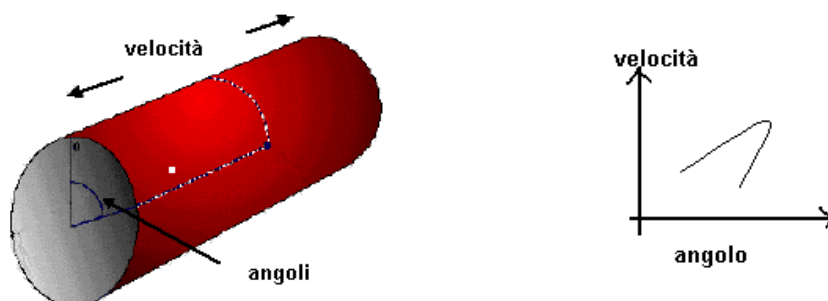


Figura 2. Due diverse forme dello spazio delle fasi

⁴ Almeno con buona approssimazione.

⁵ Tralasciamo per ora di caratterizzare ulteriormente la funzione f : regolarità, proprietà di semigrupp e via dicendo.

piano cartesiano. L'evoluzione del sistema sarà rappresentato da una curva nello spazio delle fasi (si provi ad immaginare nel caso delle due modalità utilizzate in Figura 2. un moto perfettamente periodico del pendolo). Una delle questioni centrali della teoria dei sistemi dinamici è la seguente: "dove andrà a finire il sistema al crescere del tempo"? Per il processo descritto dal precedente modello (S1) la risposta è semplice ed intuitiva (la popolazione cresce illimitatamente al crescere del tempo: il lettore provi a tradurre ciò in modo più formale). In generale è estremamente complicato fare questa "previsione": la funzione f è spesso, nel caso di modelli reali, non lineare. Viene quindi a mancare quello che in fisica è noto come principio di sovrapposizione e non è possibile ricondurre l'analisi allo studio di soluzioni semplici e già note e la cui somma fornisce la soluzione completa. Inoltre si potrebbe essere interessati a cambiamenti qualitativi dell'andamento del sistema al variare di alcuni parametri presenti nel modello del sistema stesso. In tal caso occorre capire in modo profondo l'andamento del sistema e la geometria delle traiettorie nello spazio delle fasi. Facendo riferimento al modello elementare (S1), si potrebbe considerare la funzione di iterazione $f_a(x) = ax$, $x_{k+1} = f_a(x_k)$, x_0 assegnato, al variare del parametro reale a (il lettore diligente provi a fare tale studio).

Un esempio biologico: modello di una popolazione di salmoni di W. Ricker

"Try and arrange that you're doing something that you're interested in. There's quite a bit of routine in research work but I've never worked on a project that I wasn't very interested in." (William Ricker)

In generale, lo studio di un sistema dinamico consiste nell'analisi della evoluzione temporale delle variabili che caratterizzano lo stato del sistema stesso. Iniziamo con la breve descrizione di un semplice e famoso modello che descrive l'evoluzione di una popolazione di salmoni: *il modello di Ricker*⁶. Questo modello è stato introdotto dal biologo William Ricker all'inizio degli anni '50 e rappresenta un esempio importante nell'ambito della collaborazione tra Matematica e Biologia (in questo caso Ecologia). Ricker giunse alla formulazione del modello partendo dall'osservazione della popolazione dei salmoni lungo il fiume Fraser in Canada (in particolare pescando, osservando e marchiando i pesci dall'Hell's Gate). È noto che i salmoni a metà della loro vita nuotano, verso l'oceano dove crescono e si rafforzano. Dopo alcuni anni i salmoni iniziano il viaggio di ritorno verso il luogo di nascita, risalendo il fiume da cui erano discesi, nuotando controcorrente e compiendo salti prodigiosi per superare cascate e pendenze. Alla fine del viaggio di ritorno. Le femmine di salmone posano le uova che verranno fertilizzate dai maschi. A questo punto i salmoni stremati muoiono. Dopo alcuni mesi nascono i nuovi salmoni che staranno nel luogo di nascita fino a che saranno abbastanza grandi per andare nell'oceano e ripetere l'odissea della generazione precedente. Indichiamo con t_0, t_1, t_2, \dots gli istanti discreti di tempo in cui consideriamo i pesci, partendo da un tempo iniziale t_0 , e con N_k la popolazione di salmoni al tempo t_k . Per semplicità i tempi saranno considerati ad intervalli regolari e normalizzati: $t_0 = 0, t_1 = 1, t_2 = 2, \dots, t_n = n, \dots$ (cioè consideriamo una ipotetica unità di tempo unitario, nel modello originale ogni anno). Facciamo alcune ipotesi (biologicamente ragionevoli): il numero di uova deposte è proporzionale al numero di salmoni adulti, la popolazione della prossima generazione è proporzionale al numero di uova deposte. Assumiamo che dopo un tempo T , i giovani salmoni diventano troppo grandi per essere predati, inoltre il tempo T sia proporzionale al numero di uova depositate (che è proporzionale al numero di individui N_k della popolazione adulta: più piccoli salmoni ci sono, essendo la risorsa di cibo da condividere limitata, più tempo impiegheranno a crescere). Sia quindi $T = A N_k$ dove A è la

⁶ Qui ci rifacciamo all'articolo: R.N. Greenwell, H.K. Ng, The Ricker Salmon Model, The UMAP Journal Vol. V, N.3, 1984.

costante di proporzionalità. Fino al tempo T, il numero di salmoni decresce (perché predati). Indicando con R_0 il numero di nati e con R il numero di sopravvissuti al tempo T possiamo considerare la seguente relazione (derivata dalla legge⁷ di "predazione"):

$$R = R_0 N_k e^{-CA N_k} \quad (S3)$$

dove C è una costante e dove si assume una riduzione esponenziale (fino al tempo T). Infine si suppone che il numero di adulti della prossima generazione, N_{k+1} (che concludono il viaggio di andata e ritorno), sia proporzionale al numero di sopravvissuti della generazione attuale. Si ottiene quindi il sistema dinamico discreto definito dalla seguente funzione di iterazione

$$N_{k+1} = c_0 R_0 N_k e^{-CA N_k} \quad (S4)$$

Usualmente si scrive il fattore di proporzionalità, $c_0 R_0$, in forma esponenziale come e^r :

$$N_{k+1} = e^r N_k e^{-CA N_k} = N_k e^{r(1-(CA/r) N_k)} \quad (S5)$$

Si noti che se $N_k = r/CA$, allora $N_{k+1} = N_k$, e tale valore si mantiene per ogni indice k e dunque la popolazione non cambia: un tale valore di popolazione si chiama soluzione di equilibrio. Una soluzione di equilibrio diversa è $N_k = 0$ (ma è certamente meno interessante). Indichiamo la popolazione di equilibrio non nulla con P, il modello di Ricker può allora essere riscritto come:

$$N_{k+1} = N_k e^{r(1-N_k/P)} \quad (S6)$$

Denotando, infine, con $X_k = N_k / P$, si ottiene il modello $X_{k+1} = X_k e^{r(1-X_k)}$ "riscalato" per il quale la soluzione di equilibrio non nulla è $X_k=1$.

Abbiamo visto che se partiamo da una condizione di equilibrio non cambiamo più, ma se la popolazione iniziale è diversa da una condizione di equilibrio che dinamica produce? Vi sono cambiamenti al variare dei parametri r e P? In figura 3. si mostra l'andamento del sistema dinamico discreto (riscalato) per differenti valori del parametro r. Per visualizzare l'andamento del processo iterativo si è visualizzato il grafico della funzione $f(x) = x e^{r(1-x)}$ e della funzione $y(x)=x$.

I tratti verticali rappresentano quindi il calcolo dell'iterazione $x_{k+1} = f(x_k) = x_k e^{r(1-x_k)}$ mentre i tratti orizzontali consentono di trovare le intersezioni con la retta $y=x$ e quindi di trovare il punto di coordinate (x_{k+1}, x_{k+1}) e di "riportare" il valore calcolato in modo da poter procedere. Le ascisse dei punti rappresentano la successione di valori x_k , tali valori sono riportati in funzione dell'indice k nei grafici associati con i precedenti. In tutti i grafici si è utilizzato come valore iniziale $x_0=0.5$ (si ricordi che stiamo utilizzando la versione normalizzata del modello di Ricker). E' evidente che il comportamento del sistema dipende dal valore del parametro r, illustriamo allora tale dipendenza in Figura 4: qui in ascissa si hanno i valori del parametro r, mentre in ordinata il valore x_k dopo un periodo "transitorio". Dal punto di vista computazionale si effettuano un certo numero di iterazioni per permettere al sistema di assumere il proprio comportamento caratteristico per il prefissato parametro r, quindi si procede con altre iterazioni disegnando in ordinata il corrispondente valore x_k

⁷ Si veda l'articolo di Greenwell e Ng su UMAP Journal citato in precedenza

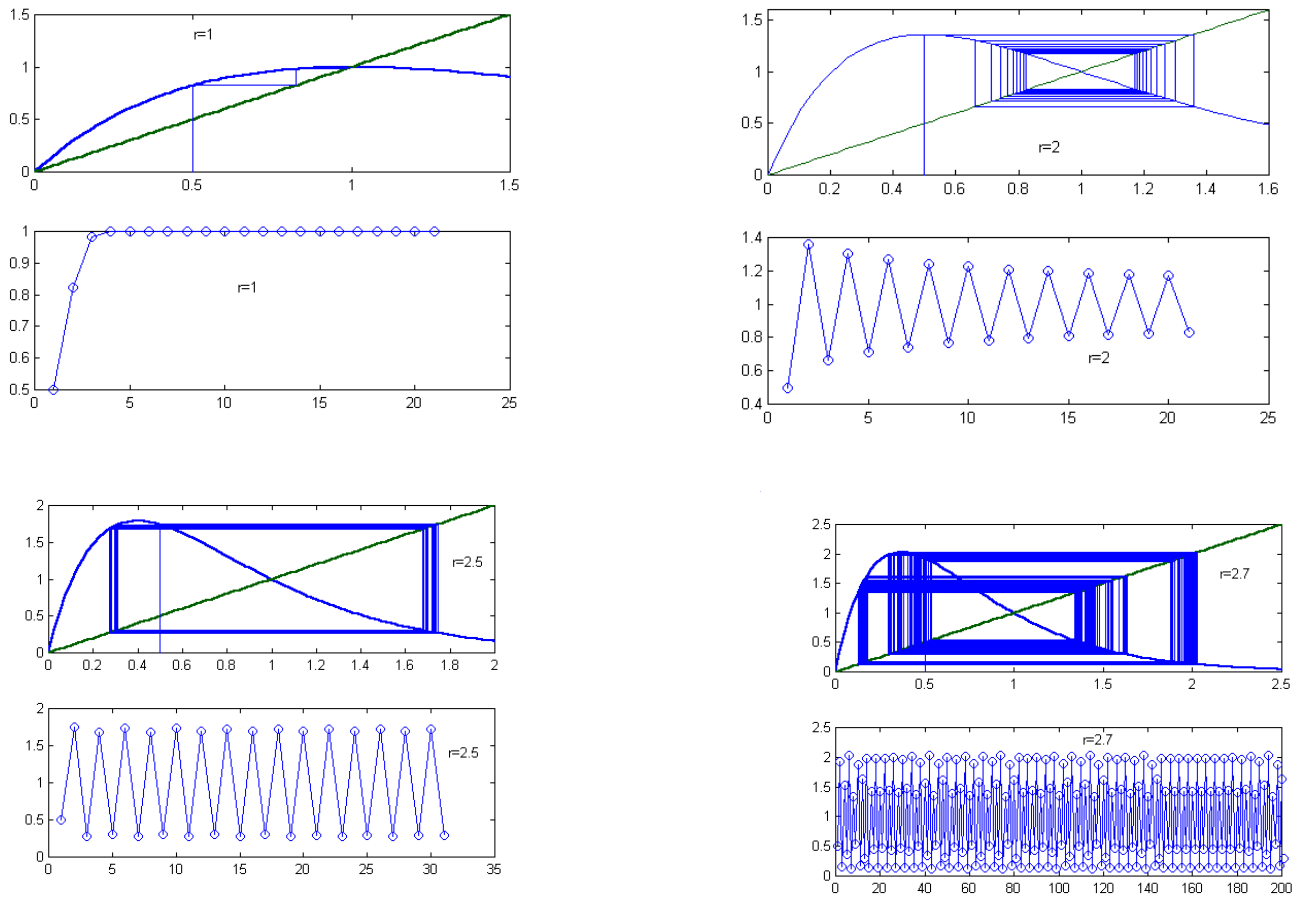


Figura 3. Evoluzione del modello di Ricker per differenti valori del parametro r .

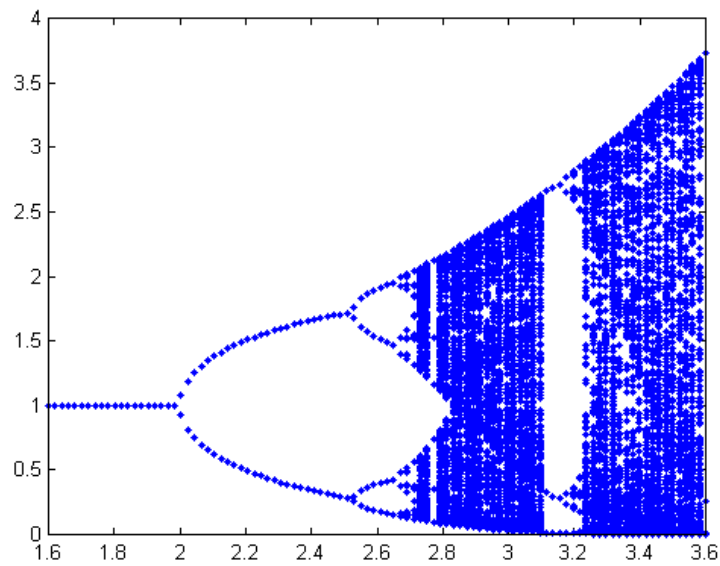


Figura 4: grafico delle biforcazioni del modello di Ricker.

Il fatto di "vedere" un punto per certi valori di r non vuol dire che la successione sia definitivamente costante ma che i valori sono indistinguibili (graficamente) perché molto vicini: la successione sta convergendo verso un determinato valore o un insieme di valori. In particolare si presentano dei cicli, la successione $\{x_k\}$ assume periodicamente i medesimi valori con un certo periodo minimo M : parleremo di M -ciclo. E' evidente dal grafico in Figura 4 che al variare del parametro r varia il comportamento del modello:

- per $r < 2$ la popolazione tende ad uno stato stazionario;
- per $r = 2$, la popolazione approssima oscillando due valori (che formano un 2-ciclo);
- per $r = 2.5$ i due valori diventano quattro e la popolazione li approssima;
- compaiono poi un 8-ciclo, 16-ciclo,....
- per $r = 2.692...$ appare un comportamento che potremmo chiamare caotico (la traiettoria sembra "coprire" un intero intervallo senza una apparente regolarità);
- al crescere di r si aprono "finestre" con evoluzione cicliche ed altre di comportamento caotico.

Perché abbiamo utilizzato il termine "caotico" per la dinamica della popolazione per certi valori del parametro r ? Perché appare un comportamento "aleatorio" (anche se il sistema è completamente deterministico). Riportiamo nella parte di sinistra di Figura 5 la traiettoria del modello per $r = 3$, nei due modi precedentemente considerati.

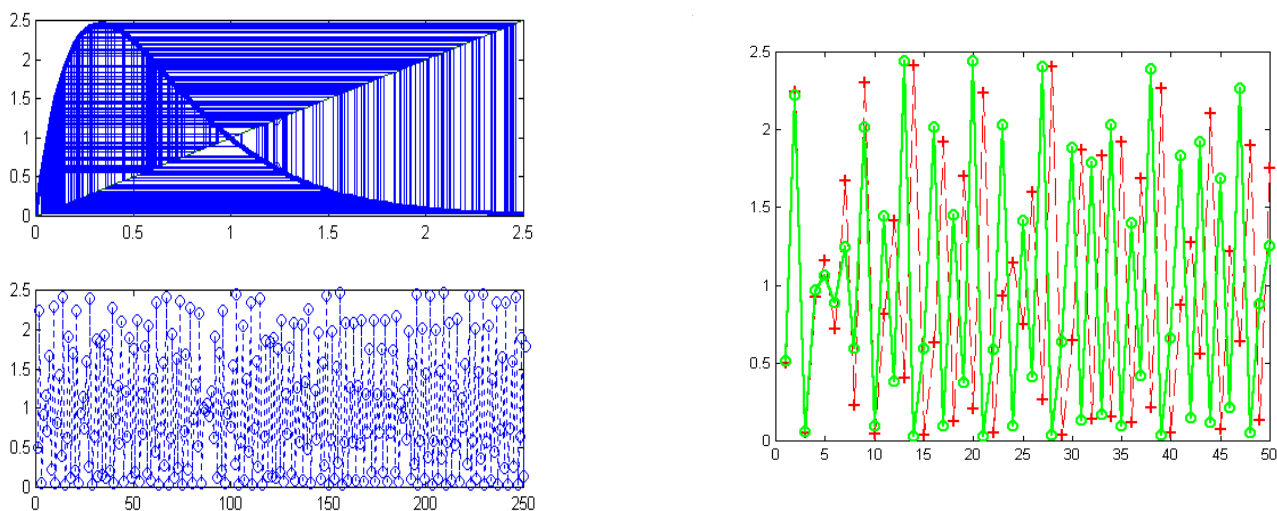


Figura 5: a sinistra dinamica caotica, a destra dipendenza sensibile dalle condizioni iniziali

L'analisi della dipendenza delle soluzioni di equazioni parametriche dai valori del parametro è l'oggetto di studio della **teoria delle biforcazioni** (teoria che è diventata disciplina matematica autonoma negli anni '70). Da dove viene questa ricchezza di comportamenti? La ragione principale risiede nella non linearità del modello. Un utile esercizio potrebbe essere il confronto con il caso lineare (come proposto in precedenza: si scoprirà una dinamica estremamente semplice, o la popolazione converge verso un punto di equilibrio oppure cresce illimitatamente). Dobbiamo comunque concludere che la dinamica dei salmoni è caotica? "Speriamo di no" (soprattutto se si pensa di pescarli) anche se potenzialmente potrebbe accadere. In ogni caso è necessario un confronto del modello con la realtà, occorre cioè identificare il parametro r . Inoltre il modello non tiene in considerazione alcuni fattori quali il clima (più o meno favorevole) e la disponibilità di cibo (che potrebbe variare stagionalmente). Alcuni ricercatori hanno proposto di introdurre una variabile aleatoria per includere tali fenomeni. Il modello di Ricker ed alcune sue variazioni hanno trovato applicazioni anche per la simulazione di altre popolazioni. Il processo di modifica del modello, di

verifica con i dati disponibili e di analisi è una procedura comune dell'ambito dei modelli matematici (è un processo infinito?). Fermandoci al modello originale di Ricker è interessante poterlo utilizzare per effettuare alcune simulazioni volendo fare delle previsioni. Per esempio, volendo pescare i salmoni: quanti pescarne? E' possibile prevedere un controllo della popolazione di salmoni? E' possibile adattare la strategia di controllo nel caso intervengano fattori esterni. Nel caso del modello di Ricker si potrebbe per esempio pensare di massimizzare il numero di salmoni pescati per un certo numero di popolazioni mantenendo alla fine un certo numero di salmoni presenti: questo si può affrontare utilizzando tecniche matematiche della teoria del controllo e della programmazione dinamica⁸.

NOTA. Abbiamo parlato dei sistemi dinamici discreti, $x_{k+1} = f(x_k)$ in una dimensione (x_k è uno scalare), ed $f: [0, A] \rightarrow [0, A]$, con $A > 0$. Per avere un'idea di come si comportano le soluzioni, cerchiamo anzitutto le **soluzioni di equilibrio** cioè tali che $x_{k+1} = x_k = x$, quindi:

$$x = f(x)$$

quindi x deve essere **punto fisso** per la funzione f . In figura 6 si mostra il punto fisso c , e l'illustrazione grafica del procedimento iterativo.

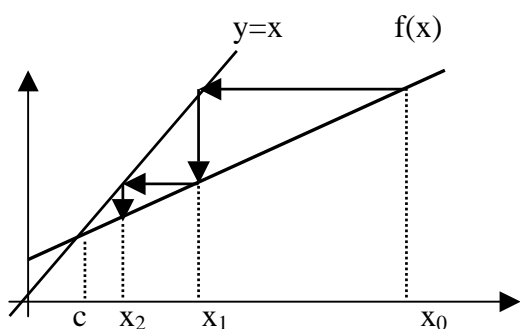


Figura 6. Iterazioni e punti fissi

Se il valore iniziale x_0 è uguale ad una delle soluzioni di equilibrio, ovviamente il sistema non cambia stato ed $x_k = x_0$ per ogni indice k . E' naturale chiedersi se per differenti valori della popolazione iniziale il sistema evolve convergendo ad una soluzione di equilibrio. Nel caso in cui comunque si scelga la condizione iniziale x_0 , la successione $\{x_k\}$ generata converge a c : $x_k \rightarrow c$ per $k \rightarrow \infty$, il punto di equilibrio si dice **globalmente stabile**. Una soluzione di equilibrio c si dice invece **localmente stabile** se soluzioni il cui valore iniziale x_0 è sufficientemente vicino a c rimangono vicine a c per ogni k . Vediamo in Figura 7 una esemplificazione della stabilità locale dell'equilibrio. Altri tipi di stabilità sono stati introdotti (per esempio asintotica stabilità) ma rimandiamo ai testi sui sistemi dinamici per la definizione. Nel caso in cui la funzione di iterazione f contiene dei parametri è interessante studiare i punti fissi e la loro stabilità in funzione dei parametri stessi. Nel caso di f regolare il valore della derivata prima nel punto di equilibrio può determinare il carattere della stabilità locale (si può sperimentare con alcuni esempi).

⁸ Un testo classico sulla programmazione dinamica: R. Bellman, *Dynamic Programming*, Princeton University Press, 1957.

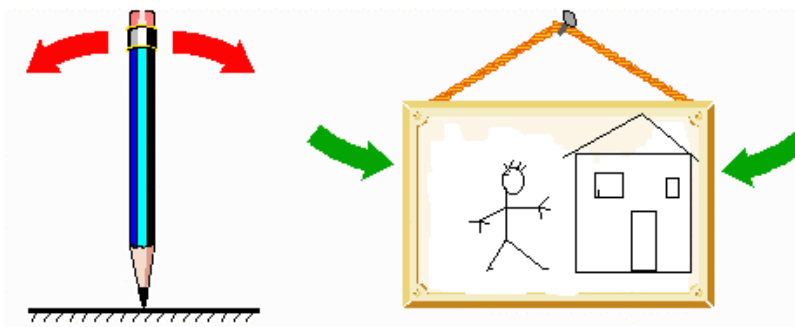


Figura 7, stabilità ed instabilità del punto di equilibrio.

In generale, detta $m=f'(c)$, con c punto fisso si ha:

- nel caso in cui $|m|<1$ il punto fisso è localmente stabile e punti “vicini” al punto di equilibrio approssimano, nell’iterazione considerata, il punto fisso.
- Se invece $|m|>1$ il punto fisso diventa **instabile** e la successione generata dalla formula ricorrente tende ad allontanarsi dall’intorno del punto di equilibrio (un punto fisso instabile è un punto fisso non stabile).

Inoltre:

- se $m>0$ i punti tendono ad avvicinarsi, o allontanarsi, dal punto di equilibrio in modo monotono
- se $m<0$ i punti generati tendono ad avvicinarsi, o allontanarsi, dal punto fisso in modo “oscillatorio”.

Nel caso $m=1$ occorrono altre informazioni per decidere il carattere del punto di equilibrio (per esempio la concavità o convessità della funzione f).

Un semplice esercizio che lasciamo al lettore (richiede solo conoscenze elementari di calcolo differenziale): dimostrare che una funzione $f:I=[a,b] \rightarrow [a,b]$ continua e derivabile, tale che $|f'(x)| \leq K \forall x \in I$, dove K è una costante $0 < K < 1$, ha un unico punto fisso α in I cioè $\alpha \in I$, $\alpha = f(\alpha)$. Prima della dimostrazione il lettore volenteroso potrebbe darne una interpretazione grafica.

Per il processo ricorsivo $x_{k+1} = f(x_k)$, denotiamo la **k-esima iterazione** di f con f^k : $f^0(x) = x$ (identità), $f^1(x) = f(x)$, $f^2(x) = f(f(x))$, ..., $f^{k+1}(x) = f(f^k(x))$. Se x^* è un punto di equilibrio asintoticamente stabile il suo **bacino di attrazione** è definito come l’insieme delle condizioni iniziali x_0 tali che $f^k(x_0) \rightarrow x^*$ per $k \rightarrow \infty$. In generale il bacino di attrazione può avere una struttura geometrica “complicata” (**frattale**).

Accanto allo studio dei punti di equilibrio ha interesse la ricerca di **soluzioni periodiche**.

Una **soluzione** $\{x_k\}$ è **periodica** di periodo $A \in \mathbf{N}$ ($M \geq 1$) se $x_{k+A} = x_k$, per $k=0,1,2,\dots$. La soluzione si dice avere **periodo minimo** (nel seguito solo periodo) M se M è un periodo e se la soluzione non è periodica di periodo $A < M$. Secondo questa definizione una soluzione di equilibrio $x_n = x^*$ è periodica di periodo minimo $M=1$. Esiste uno stretto legame tra punti fissi e funzioni periodiche (o **cicli**). Consideriamo una soluzione 2-periodica: $x_{n+2} = x_n$, ma $x_{n+2} = f(x_{n+1}) = f(f(x_n)) = f^2(x_n) \Rightarrow x_n = f^2(x_n)$ $n=0,1$ quindi se la funzione f ha una soluzione 2-periodica allora la funzione f^2 ha almeno due punti fissi. Un ciclo di periodo N può allora essere trovato risolvendo (graficamente, algebricamente, numericamente) l’equazione:

$$x = f(f(\dots f(x)\dots)) = f^N(x)$$

Per una soluzione M -periodica definiamo **l’orbita periodica**, ciclo come l’insieme $\{x_0, x_1, \dots, x_{k-1}\}$. Come per i punti fissi anche per le soluzioni periodiche abbiamo la nozione di stabilità anche per i cicli si hanno le nozioni di stabilità (se il punto iniziale è vicino ad un punto del ciclo le iterate successive rimangono vicine al ciclo o convergono al ciclo asintoticamente). Consideriamo la stabilità di un 2-ciclo $\{x_0, x_1\}$, denotiamo ancora con x^* il punto fisso della funzione f^2 , è anche punto fisso per $x = f(x)$. La stabilità di x^* dipende (in caso di regolarità) dalla derivata

$$\left. \frac{df(f(x))}{dx} \right|_{x=x^*}$$

e, per la regola della derivata di una funzione composta $\left. \frac{df(f(x))}{dx} \right|_{x^*} = \left. \frac{df}{dx} \right|_{f(x^*)} \left. \frac{df}{dx} \right|_{x^*}$ da cui

la stabilità dipende dalla derivata della funzione f nei punti x^* e $f(x^*)$ (cioè dai punti appartenenti al 2-ciclo). Le considerazioni fatte si possono generalizzare ad un n -ciclo. L'orbita periodica $\{x_0, x_1, \dots, x_{N-1}\}$ sarà stabile (asintoticamente stabile) se x_0 è un punto fisso stabile (asintoticamente stabile) per la funzione $g=f^N$. Per trovare i 2-cicli per f che non siano punti fissi occorre risolvere $x=f^{(2)}(x)$ e $x \neq f(x)$, per i 4-cicli $x=f^{(4)}(x)$ e $x \neq f^{(2)}(x)$ e così via. Nel caso del modello di Ricker, tramite una analisi di questo procedimento di ricerca dei cicli possiamo trovare una sequenza di valori r_n tali che si ottiene un raddoppio del periodo del ciclo, si può provare che $r_n \rightarrow r_\infty = 3.5699 \dots < 4$. Tale valore limite rappresenta, in un certo senso, un punto che separa due tipi di regimi: uno di tipo "periodico" ed uno di tipo "caotico".

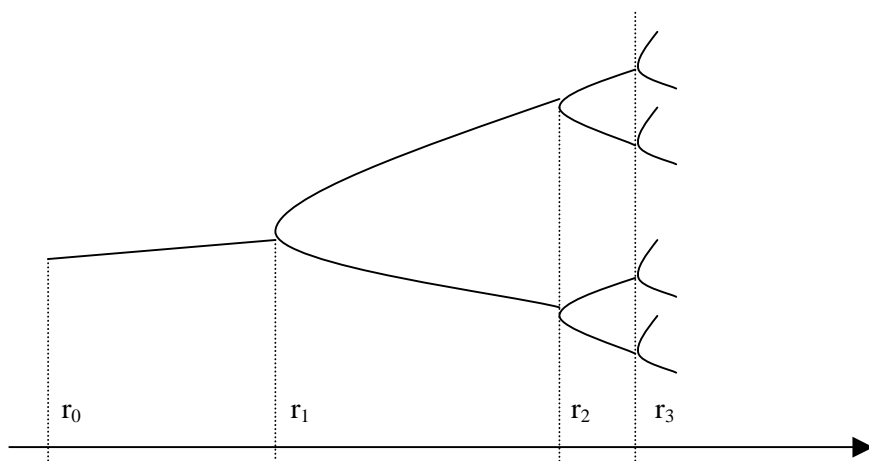


Figura 8: diagramma delle biforcazioni.

Esiste anche una sorprendente relazione tra le successive differenze dei valori r_n che porta alla definizione di una costante (che appare universale come altre costanti fisiche) detta costante di Feigenbaum. Tale costante si ritrova per una ampia classe di sistemi dinamici discreti.

Caos? (deterministico) Potremmo definirlo come una dinamica a-periodica limitata in un sistema deterministico con una dipendenza sensibile alle condizioni iniziali (si rivedano queste proprietà per il modello di Ricker).

Aperiodico. Lo stesso stato non viene ripetuto (confrontare con la figura 6). Può però capitare che nella simulazione, per via della rappresentazione numerica in un calcolatore gli stessi valori potrebbero ripresentarsi (è comunque difficile stabilire la periodicità graficamente).

Limitato. La successione rimane limitata (e non tende all'infinito).

Deterministico. Tutte le regole sono definite e non ci sono termini stocastici che governano la dinamica (per esempio aggiungendo un termine random alla dinamica della popolazione per modellizzare qualche agente casuale).

Dipendenza sensibile dai dati. Due punti inizialmente "vicini" si allontanano al crescere del tempo (dell'indice k). Questo è un aspetto essenziale del caos: significa che potremmo fare delle previsioni su tempi brevi ma non su tempi lunghi (perché nei sistemi realistici non abbiamo, in generale, il valore esatto della condizione iniziale). Al contrario nel caso di equazioni alle differenze finite con punti fissi o cicli stabili differenti condizioni iniziali possono convergere verso lo stesso punto fisso o verso lo stesso ciclo (non sempre è così però).

Le radici della dinamica caotica si possono trovare in Poincaré⁹ (1890-1910, spazio delle fasi, biforcazioni, ricorrenza) agli inizi del secolo scorso nell'ambito dello studio del problema dei tre corpi, in Hadamard (1898, dinamica simbolica), Julia e Fatou (1918, iterazioni di funzioni meromorfe, insiemi di Julia), Birkhoff e Von Neumann (1930, teoria ergodica), Morse e Hedlund (1940, sistemi dinamici e topologia). Il termine caos è stato formalmente introdotto nel 1975 da T.Y. Li e J. Yorke nell'analisi dell'applicazione logistica. Altre date e nomi ricorrenti nella storia del caos: Lorenz (1961, "effetto farfalla"), Sharkovskii (1964, comportamento caotico di iterazioni di funzioni unimodali), Smale (1966), Ruelle e Takens ("strani attrattori"), Feigenbaum (1975), Bowen (1975), May (1976, esempi biologici), Hubbard e Douady (insieme di Mandelbrot e dinamica caotica su insiemi di Julia). Ed oggi? Argomenti di punta in questo settore riguardano il caos quantistico ed il controllo di sistemi caotici anche se non c'è accordo sull'importanza delle dinamiche caotiche nella spiegazione di alcuni fenomeni nei sistemi dinamici non lineari. Da quanto detto, comunque, risulta impossibile fare delle previsioni a lungo termine per una popolazione la cui dinamica discreta è rappresentata da una equazione in "regime caotico". Quale potrebbe essere il meccanismo grazie al quale il comportamento di un modello parametrico, come quello di Ricker, diventa caotico? Esistono dei teoremi molto profondi sull'esistenza dei cicli e sull'apparire del caos. Questi risultati possono gettare luce sulle dinamiche caotiche. Per esempio, l'esistenza di cicli con periodo arbitrario è un sintomo evidente di comportamento caotico. Tra i risultati importanti citiamo il teorema di Sarkovskii¹⁰. Inoltre, dal punto di vista computazionale, si sono introdotte tecniche utili per il riconoscimento di un eventuale andamento caotico: per esempio gli esponenti di Lyapunov.



Un esperimento non troppo complesso consiste nell'implementare l'iterazione descritta dall'equazione logistica discreta (EL). Occorre prevedere in ingresso un punto iniziale, un numero di iterazioni che rappresentano la fase transitoria, N_{tran} , ed un numero massimo di iterazioni, N_{max} . La parte grafica può arricchirsi a seconda dei gusti: descrizione della traiettoria del valore iniziale x_0 (grafico indice iterazione, valore x), oppure descrizione delle biforcazioni (grafico parametro r , valore x dopo transitorio). Il metodo inoltre potrebbe essere o scalare o vettoriale: iterare singoli valori delle x , per diversi valori del parametro r , oppure iterate per vettori di x , ogni componente corrisponde ad un differente valore del parametro r . La struttura principale potrebbe consistere, in entrambi i casi:

```

[ Per n=1,...,Ntran
[ Calcola  $x_{n+1} = \mathbf{f}(x_n)$ 
[ Fine
[ Per n=Ntran+1,...,Nmax
[ Calcola  $x_{n+1} = f(x_n)$ 
[ Fine

```

- Memorizza, o stampa, il valore finale di x

.....

Esempi di funzioni da sperimentare (oltre a quella di Ricker):

$f(x) = ax(1-x)$ $0 < a < 4$, $x \in [0,1]$ (applicazione logistica)

$$f(x) = \frac{Rx}{1 + \left(\frac{x}{\theta}\right)^A} \quad R > 1, A \geq 1, \theta = 5 \text{ (riproduzione cellulare)}$$

$f(x) = x + b \sin(2\pi x)$, $x \in [0,1]$, $0 < b \leq 1$ (mappa seno, interazione tra due oscillatori non lineari)

⁹ Si veda per esempio, U. Botazzini, I grandi della scienza, Poincaré, anno II n.7, Le Scienze (1999).

¹⁰ Si veda, per esempio, J. Smítal, *On Functions and Functional Equations*, Adam Hilger Publ., 1988.

Un modello storico per la dinamica di una popolazione è stato pubblicato nel 1202 da Leonardo da Pisa, detto Fibonacci. Ecco il problema considerato: Ogni mese la femmina di una coppia di conigli partorisce una coppia di conigli (di sesso differente). Due mesi dopo la femmina della nuova coppia partorisce una nuova coppia di conigli. Determinare il numero di conigli alla fine di un anno, supponendo che all'inizio dell'anno vi sia una sola coppia. Indicando con F_n il numero di coppie al mese n -esimo, si ha la seguente relazione di ricorrenza: $F_{n+1} = F_n + F_{n-1}$, con dati iniziali, $F_0 = 1$, $F_1 = 2$. Tale relazione è un esempio di **equazione alle differenze** del secondo ordine. Una soluzione di una equazione alle differenze è una successione $\{x_n\}$ che verifica l'equazione, e le condizioni iniziali per $n \geq n_0$ (dove n_0 è l'indice iniziale, nello esempio fatto $n_0 = 0$).

Nel caso "**multidimensionale**", ovvero sia di iterazioni del tipo

$$\mathbf{x}_0 \in \mathbf{R}^N$$

$$\mathbf{x}_{n+1} = F(\mathbf{x}_n), \quad F: \mathbf{R}^N \rightarrow \mathbf{R}^N$$

l'analisi della dinamica si complica e si rimanda ai testi specialistici per un opportuno approfondimento. Certamente i modelli con più variabili diventano anche più interessanti perché possono considerare diverse popolazioni che interagiscono tra di loro.

Esempio: modello di Nicholson e Bailey, 1935.

Il modello di Nicholson e Bailey considera l'evoluzione di un sistema ospite-parassita. Si assume che il parassita femmina sia capace di esaminare una certa area durante la propria vita (detta "area di scoperta"). Quando un ospite è trovato, il parassita lascia un solo uovo nell'ospite stesso. In ogni caso il medesimo ospite può essere trovato più volte ed il parassita vi depositerà ancora l'uovo perché non sa riconoscere gli ospiti già visitati. Indicando con a l'area di scoperta e con H_k la densità degli ospiti al tempo (discreto) k , la fecondità dei parassiti (numero di uova lasciate dalle femmine) sarà uguale a $F = aH_k$. Posto P_k la densità dei parassiti femmina al tempo k , Nicholson e Bailey proposero il seguente modello (sistema dinamico) per l'evoluzione delle due popolazioni:

$$H_{k+1} = H_k \exp(-aP_k) R_0$$

$$P_{k+1} = H_k [1 - \exp(-aP_k)] q$$

dove il termine esponenziale indica il numero degli ospiti sopravvissuti, analogamente alla popolazione dei salmoni del modello di Ricker, R_0 un tasso di riproduzione (moltiplicato quindi per i sopravvissuti), e q la frazione delle femmine nei parassiti. In figura 8 si mostra una tipica simulazione numerica del modello ospite parassita descritto ora. L'andamento presenta delle oscillazioni di ampiezza crescente: questo non ha senso biologico. Non è però il modello che non cattura l'andamento delle popolazioni ospite-parassita ma altri fenomeni ecologici possono intervenire per stabilizzare il sistema (per esempio competizioni tra ospiti o tra parassiti).

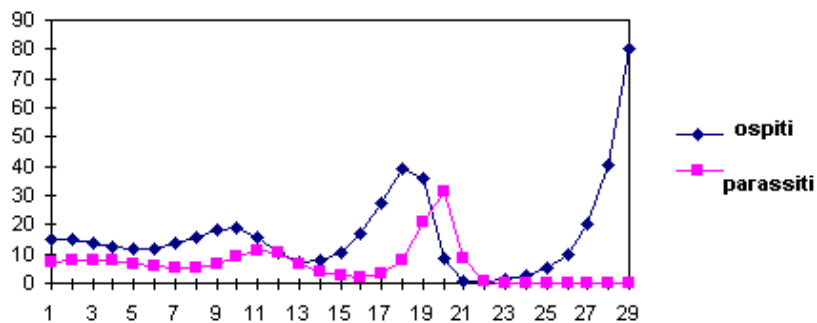


Figura 9: evoluzione del sistema ospite / parassita.

l'analisi della dinamica si complica e si rimanda ai testi specialistici per un opportuno approfondimento.

Sistemi dinamici: il caso continuo (cenni)

Nel caso continuo si passa dalla descrizione attraverso equazioni alle differenze, di cui l'equazione logistica è solo un semplice esempio, alle equazioni differenziali o sistemi di equazioni differenziali. In particolare si possono considerare sistemi di equazioni differenziali del primo ordine del tipo (sistema autonomo):

$$\begin{aligned}x'_1(t) &= f_1(x_1(t), x_2(t), \dots, x_N(t)) \\x'_2(t) &= f_2(x_1(t), x_2(t), \dots, x_N(t)) \\&\dots \\x'_N(t) &= f_N(x_1(t), x_2(t), \dots, x_N(t))\end{aligned}\tag{SA}$$

dove la variabile t è uno scalare, $t \in \mathbf{R}$, $x_i(t)$ sono funzioni reali, f_i sono funzioni reali, supponiamo anche continue, definite in un aperto A di \mathbf{R}^N e $x'(t) = dx/dt$ rappresenta la derivata di $x(t)$ rispetto a t . Nel sistema la variabile t , che per esempio rappresenta fisicamente il tempo, non compare esplicitamente nelle funzioni f . solitamente si fornisce anche uno stato iniziale del sistema rappresentato da (SA), cioè le condizioni iniziali $x_i(t_0) = x_{i0}$ per $i=1, \dots, N$ e per certi scalari x_{i0} ed un dato tempo iniziale t_0 . Si parla poi di spazio delle fasi¹¹ come lo spazio N -dimensionale nel quale si considerano i punti di coordinate $(x_1(t), x_2(t), \dots, x_N(t))$ al variare del parametro t . Equazioni di ordine superiore o equazioni in cui è presente esplicitamente il tempo t possono essere ricondotte ad un sistema del tipo (SA) con l'introduzione di opportune variabili ausiliarie. Per esempio $x'(t) = -5x(t) + t$, può essere rappresentata dal sistema: $x'_1(t) = -5x_1(t) + x_2(t)$, $x'_2(t) = 1$ dove ovviamente $x_1(t) = x(t)$ e $x_2(t) = t$. Uno dei primi esempi di sistemi del tipo (SA) in Biologia consiste nel **modello di Lotka-Volterra** in cui si considera un biosistema composto da due sole popolazioni x_1, x_2 tali che la popolazione x_2 sia costituita da predatori che si alimentano della popolazione preda x_1 . L'occasione per studiare tale problema si presentò a Volterra nel 1925 quando Umberto D'Ancona, zoologo e genero di Volterra, propose un problema suggerito dall'analisi di alcune statistiche relative alla pesca nell'Alto Adriatico. Queste statistiche riguardavano il rapporto percentuale fra pesci predatori e pesci prede sul totale del pesce pescato come rilevate in diversi porti dell'Adriatico. In particolare D'Ancona osservò che attorno agli anni della prima guerra mondiale e negli anni successivi si fosse verificato un incremento notevole della percentuale dei predatori. Questo incremento percentuale venne interpretato come dovuto al fatto che l'attività di pesca fosse calata in quel periodo per la presenza di navi da guerra. L'interpretazione quindi più naturale era che l'attività di pesca fosse in qualche misura favorevole allo sviluppo di prede. D'Ancona si rivolse allora a Volterra per una eventuale giustificazione matematica del fenomeno. Volterra iniziò ad analizzare il fenomeno partendo dalle equazioni preda-predatore legate ora al suo nome¹² e a quello di Lotka. Le assunzioni fatte per lo sviluppo del modello sono le seguenti: la popolazione preda cresce in maniera illimitata se non è controllata dai predatori. I predatori dipendono per sopravvivere dalla presenza delle loro prede, quando preda e predatore si incontrano la probabilità che la preda sia vittima del predatore è costante, le popolazioni si spostano in modo casuale. Queste assunzioni possono essere tradotte dal seguente sistema

¹¹ La definizione di spazio può variare in base al contesto (per esempio per i sistemi Hamiltoniani)

¹² La teoria venne esposta per la prima volta in V. Volterra, *Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie di animali conviventi*, Mem. Acad. Lincei, 2 pp. 31-113 (1926). Quasi contemporaneamente Lotka studiò modelli simili, per esempio in A.J. Lotka, *Elements of physical biology*, Baltimore, Williams and Wilkins (1925).

$$\begin{aligned}x'_1(t) &= A x_1(t) - B x_1(t) x_2(t) \\x'_2(t) &= C x_1(t) x_2(t) - D x_2(t)\end{aligned}\quad (\text{LV})$$

con A, B, C, D costanti positive e A=tasso di crescita delle prede, B=coefficiente di predazione, C=tasso di riproduzione dei predatori per una preda mangiata, D=tasso mortalità dei predatori. Mostriamo, per esempio, l'andamento¹³ delle popolazioni nel modello di Lotka-Volterra (LV) nel caso in cui A=0.4, B=0.01, C=0.005, D=0.3. Utilizziamo sia la rappresentazione nel piano (x_1 , x_2), noto come spazio delle fasi, per vari valori dei dati iniziali $x_1(0)$, $x_2(0)$, sia la rappresentazione dei grafici delle due funzioni $x_1(t)$, $x_2(t)$.

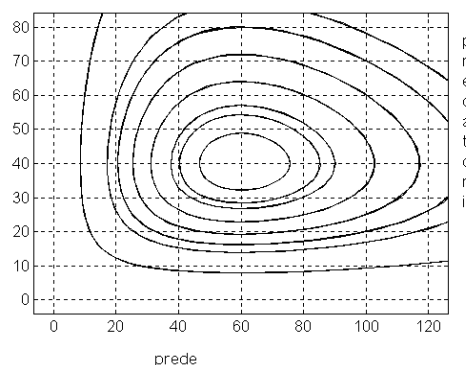


Figura 10a: Esempi di traiettorie nello spazio delle fasi per il sistema (LV).

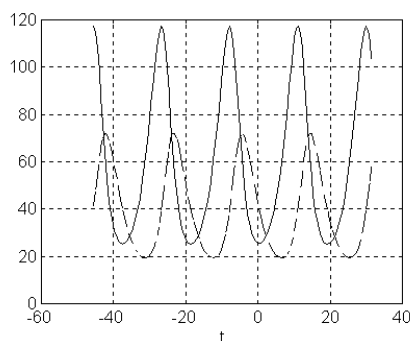


Figura 10b: Grafici dell'andamento delle due popolazioni $x_1(t)$, $x_2(t)$ al variare del tempo t per il sistema (LV), ——— prede, - - - - predatore.

Si nota, in questo esempio, un andamento oscillatorio delle due popolazioni (evidente sia nello spazio delle fasi dove abbiamo curve chiuse che nella rappresentazione diretta dell'andamento delle due popolazioni) attorno ad un punto di equilibrio. Dall'analisi delle equazioni Volterra dedusse l'andamento delle popolazioni delle prede e dei predatori giustificando anche i dati sperimentali.

Una domanda legittima consiste allora nel chiedersi se vi è la presenza di fenomeni simili a quelli dell'equazione logistica per una singola equazione differenziale o per un sistema di equazioni differenziali. Nell'ambito delle equazioni differenziali questo può accadere ma se la dimensione dello spazio delle fasi, come è stato inteso in questo articolo, è almeno tre. Per esempio, nel caso bidimensionale, cioè di un sistema autonomo con due equazioni, la dinamica non può presentare fenomeni caotici. Vi è infatti un teorema che descrive le dinamiche possibili per un tale sistema: il Teorema di *Poincarè-Bendixon*.

¹³ Si noti che abbiamo fatto una simulazione numerica del sistema utilizzando opportuni metodi di approssimazione del sistema differenziale: non abbiamo a disposizione la soluzione analitica. Si apre quindi la questione della ricerca di metodi numerici affidabili, tipico argomento dell'Analisi Numerica o del Calcolo Scientifico.

NOTA. Sottolineiamo che usualmente i sistemi biologici sono "robusti" rispetto a perturbazioni, questo vuol dire che non vi è quella dipendenza sensibile dai dati iniziali tipica dei fenomeni caotici. Occorre stare attenti quindi a chi vede fenomeni caotici ovunque.

I modelli del tipo preda-predatore sono stati generalizzati con applicazioni per esempio allo studio di malattie contagiose (per esempio il modello di Kermack-McKendrick con una complessa iterazione tra diversi tipi di popolazioni) o a diverse specie in competizione. Inoltre si possono considerare termini *stocastici*, cioè introdurre nel modello termini dipendenti da qualche distribuzione di probabilità. Una ulteriore generalizzazione può essere fatta considerando anche la diffusione spaziale delle popolazioni. Questo porta in modo naturale a considerare non più sistemi di equazioni differenziali ordinarie ma equazioni differenziali alle derivate parziali del tipo **reazione diffusione**. Anche se non si può parlare di "equazioni fondamentali della biomatemática" come delle equazioni della fisica matematica vi è sicuramente una prevalenza di interesse per le equazioni di reazione diffusione. Un precursore dell'uso di tali equazioni nell'ambito biologico, ed in particolare nell'ambito della morfogenesi fu Alan Turing. L'idea di Turing¹⁴ era che equazioni differenziali non lineari potessero descrivere e spiegare lo sviluppo di una mistura omogenea di sostanze chimiche nelle forme asimmetriche delle strutture biologiche. Il lettore è curioso di vedere le equazioni di Turing? Riportiamo la forma del sistema proposta da Turing per due specie chimiche $A(x,t)$, $B(x,t)$ dove x indica una variabile spaziale e t il tempo:

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t} &= F(A, B, x) + D_A \frac{\partial^2 A}{\partial x^2} \\ \frac{\partial B}{\partial t} &= G(A, B, x) + D_B \frac{\partial^2 B}{\partial x^2} \end{aligned} \quad \text{(ET)}$$

dove le funzioni, non lineari, F e G rappresentano la cinetica delle due sostanze chimiche, ∂ è l'operatore di derivata parziale, ∂^2 è l'operatore derivata seconda e rappresenta un fenomeno di diffusione della sostanza, D_A e D_B sono coefficienti non negativi. L'idea di Turing (semplice ma profonda) consiste nell'immaginare che se il sistema è tale che nel caso di mancanza di diffusione, $D_A = D_B = 0$, si stabilizza in uno stato uniforme stabile, allora, sotto certe opportune condizioni¹⁵, "pattern" spazialmente non omogenei si può formare se $D_A \neq D_B$. Usualmente il termine diffusivo è considerato stabilizzante, mentre Turing ha evidenziato una situazione in cui porta all'instabilità. Sistemi simili a quello proposto da Turing riescono a riprodurre la crescita e le pigmentazioni¹⁶ presenti in natura.

Esempio di un modello continuo più realistico: il neurone.

Abbiamo considerato, anche per motivi storici, il caso di popolazioni per il caso discreto e continuo. La modellistica relativa ai sistemi dinamici continui, e quindi dei sistemi di equazioni differenziali ordinarie o alle derivate parziali, è amplissima. L'astrazione è a questo livello essenziale: permette di considerare risultati (e domande) di carattere generale. Vediamo comunque un caso di modello con una origine completamente diversa dai precedenti: la dinamica dei neuroni.

¹⁴ Si veda per esempio il libro: A. Hodges, *Alan Turing: storia di un enigma*, Edizioni Boringhieri (1998).

¹⁵ Si veda J.D. Murray, *Mathematical Biology*, Capitolo 14.

¹⁶ Al sito <http://www.ccsf.caltech.edu/ismap/image.html> si può dare uno sguardo ai risultati grafici del programma Xmorphia

I neuroni sono i componenti fondamentali del nostro sistema nervoso: sistema nervoso centrale (encefalo, midollo spinale), sistema nervoso periferico, sistema nervoso simpatico o vegetativo. Rispetto ad altre cellule, pur condividendone l'organizzazione generale e l'apparato biochimico, i neuroni possiedono caratteristiche uniche tra cui: la forma caratteristica della cellula, una membrana esterna in grado di produrre impulsi nervosi e le sinapsi (una struttura peculiare del neurone che permette il trasferimento dell'informazione da un neurone ad un altro). Si calcola che il cervello umano sia formato da circa 10^{11} neuroni e fra questi neuroni non se ne trovano due con la medesima forma. In figura 11 si mostrano alcune tipologie di neuroni,

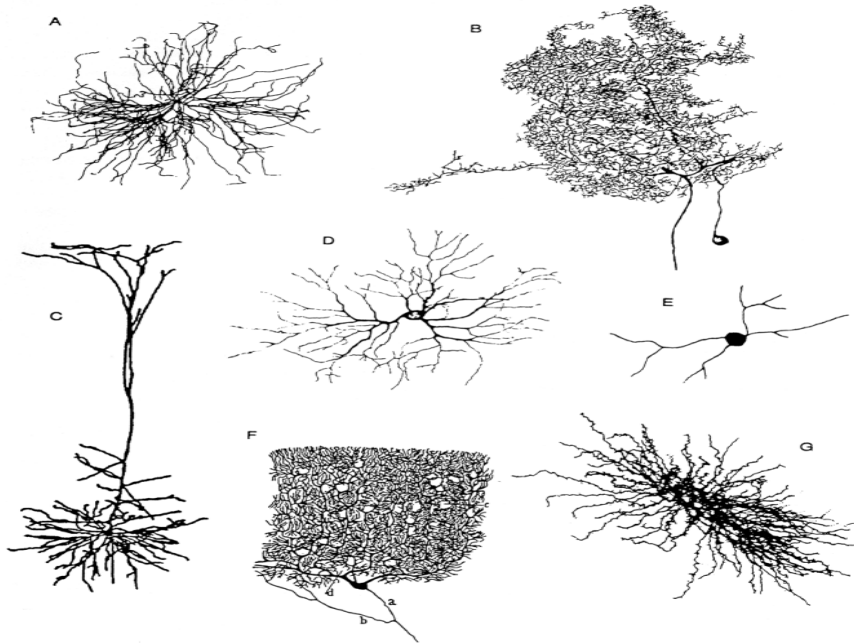


Figura 11: A) motoneurone, B)interneurone , C) cellula piramidale, D) cellula gangliare, E) cellula granulare, F) cellula del Purkinje , G) cellula del Talamo.

Ciononostante è possibile classificare i neuroni in poche grosse categorie e considerare caratteristiche strutturali comuni: il *corpo cellulare*, i *dendriti* e l'*assone*. Il *corpo cellulare* contiene il nucleo ed il corredo biochimico necessario per la sintesi degli enzimi e di altre molecole essenziali per la vita della cellula, normalmente il corpo della cellula è approssimativamente di forma sferica o piramidale. I *dendriti* sono sottili estensioni di forma tubolare che tendono a suddividersi per formare una struttura ramificata intorno al corpo cellulare; i dendriti costituiscono la principale struttura fisica per la ricezione dei "segnali in arrivo". L'*assone* si può estendere a notevole distanza dal corpo cellulare e fornisce la struttura lungo la quale i segnali elettrochimici possono viaggiare dal corpo cellulare di un neurone verso altre parti del cervello e del sistema nervoso. I segnali che i neuroni si scambiano e, che in un certo senso, elaborano sono segnali elettrici. Il lavoro che i neuroni compiono è reso possibile dalle proprietà delle loro membrane. La membrana è quello strato sottile che limita la cellula dall'ambiente esterno.

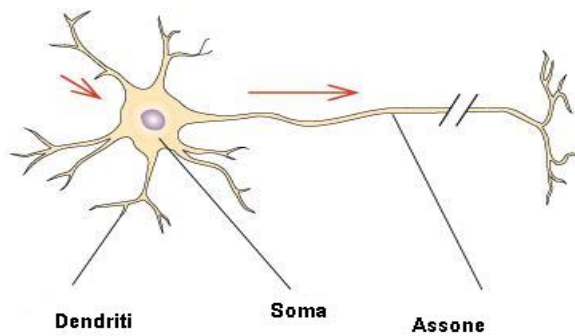


Figura 12: schema di Neurone¹⁷.

In particolare la propagazione di un impulso nervoso lungo l'assone coincide con un flusso localizzato attraverso la membrana di ioni di sodio Na^+ in entrata seguito da un flusso in uscita di ioni di potassio K^+ . L'impulso inizia con una leggera depolarizzazione attraverso la membrana, questa leggera variazione provoca l'apertura di alcuni canali di sodio con conseguente aumento del potenziale. Il flusso di ioni di sodio in entrata aumenta fino a quando la superficie interna della membrana diventa localmente positiva. L'inversione di potenziale, che parte da un valore a riposo negativo, chiude i canali del sodio e apre quelli del potassio ristabilendo il potenziale negativo: si crea quindi la propagazione di un *potenziale d'azione*.

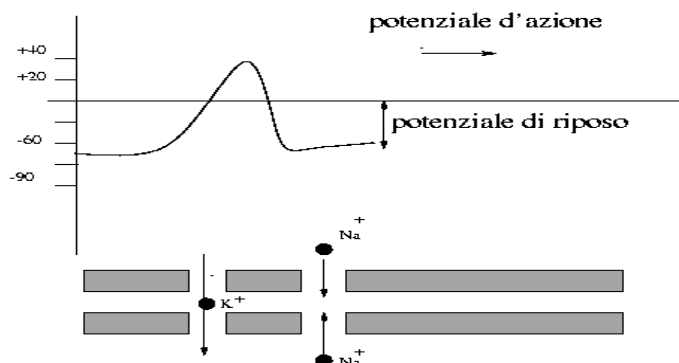


Figura 13a: dinamica del potenziale d'azione I.

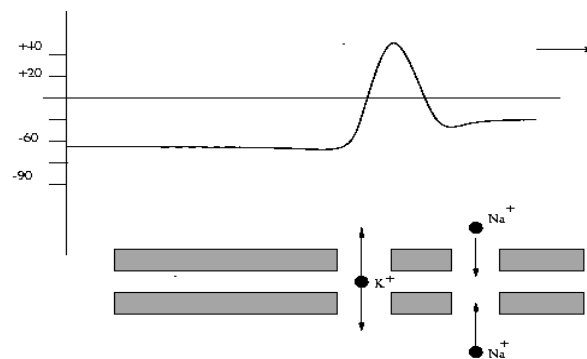


Figura 13b: dinamica del potenziale d'azione II.

¹⁷ Alcune delle figure seguono sono tratte dal corso on-line del Dott. Paul Patton (University of Illinois, Urbana-Champaign), corso BIO/NEURO 303.

Il potenziale di azione si propaga attraverso l'assone ed il segnale viene passato ad altri neuroni attraverso le sinapsi e l'albero dendritico. La pompa ionica per funzionare abbisogna di energia fornita alla cellula dall'ATP. In figura 14 che segue si mostra, sommariamente, la dinamica dei canali nella formazione del potenziale d'azione¹⁸.

Si ipotizza che i movimenti ionici avvengono attraverso canali (in generale permeabili ad uno solo tipo di ioni) presenti in vari stati, qui per semplicità considereremo solo gli stati aperto e chiuso (nei modelli più realistici sono presenti più stati intermedi). Vediamo in figura 15 che segue due possibili meccanismi di gating. Perché gli ioni passano attraverso i canali? Per tre ragioni:

- differenza nella concentrazione di ioni ai due lati della membrana
- differenza di potenziale ai due lati della membrana
- azione di una pompa ionica

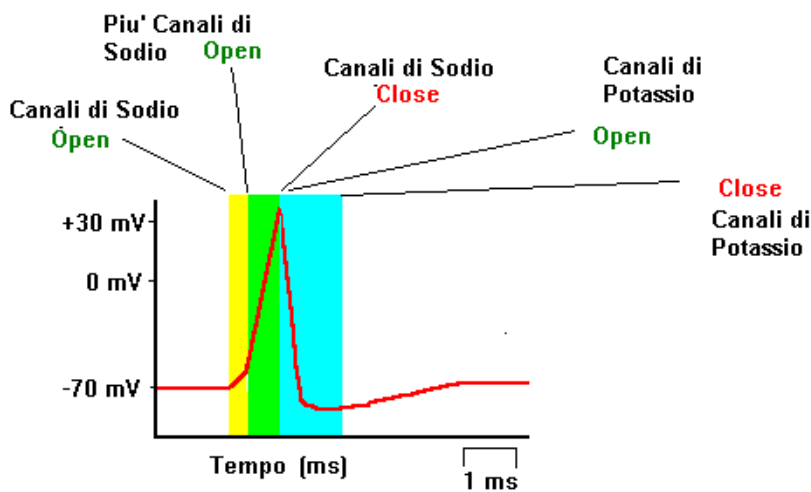
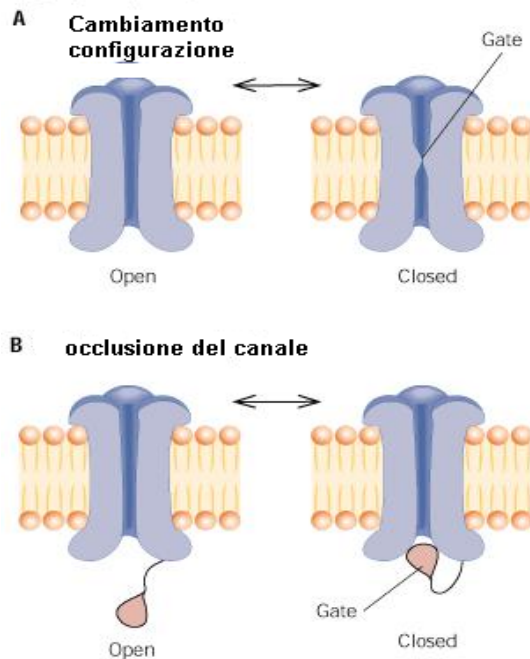


Figura 14: formazione del potenziale d'azione III



¹⁸ Figura tratta dalle note on-line Neuroscience for Kids, Washington University, Prof. Chudler.

Figura 15: dinamica dei canali ionici.

Vediamo come sia possibile costruire un modello per il fenomeno che si sta considerando.

Dal punto di vista elettrico possiamo considerare un tratto di membrana come un semplice cavo come in Figura 16 dove si è schematizzato il circuito elettrico equivalente di una zona Dx di membrana passiva e dove i è la corrente assiale, I è densità di corrente per unità di lunghezza della membrana, v il potenziale interno, r la resistenza interna per unità di lunghezza, c la capacità di membrana per unità di lunghezza, g la conduttanza per unità di lunghezza della membrana.

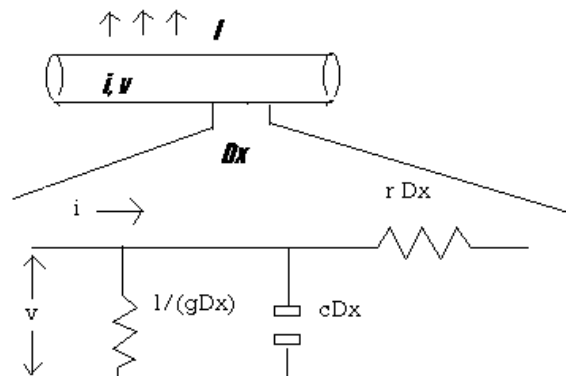
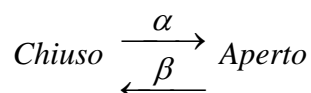


Figura 16: analogia circuito elettrico, membrana neurone.

Applicando la legge di Ohm e la legge di conservazione della corrente (nessuna corrente esterna applicata), si ottiene l'equazione relativa al modello passivo di membrana: $\tau \partial_t v - \lambda^2 \partial_{xx} v + v = 0$, dove ∂ indica l'operatore di derivata parziale (dove l'indice indica la variabile rispetto a cui si deriva), $\tau = c/g$ e $\lambda^2 = 1/(rg)$. In realtà sono presenti le correnti ioniche che contribuiscono al bilancio della corrente totale nel tratto di membrana. Indichiamo con I_j la corrente dovuta ad un certo canale ionico. Per un unità di lunghezza, o d'area, della membrana abbiamo che la conduttanza $g(t,v)$, dovuta alla presenza di una certa popolazione di canali può essere espressa come il prodotto di una conduttanza massima g_{\max} per la frazione di canali aperti. Questa frazione di canali aperti è determinata da ipotetiche variabili di attivazione e disattivazione indicate usualmente con m e, rispettivamente, h ¹⁹. In generale abbiamo quindi $g(t,v) = g_{\max} m(t,V)^p h(t,v)^q$, dove p e q sono costanti intere non negative e modellano le componenti del canale, per esempio il canale di potassio contiene quattro sotto-unità e la potenza è uguale a quattro. In un certo senso si potrebbe pensare ad una sorta di chiave utile ad "aprire" il canale e che necessita di p scatti per sbloccare il canale stesso.

La dinamica delle variabili m e h obbediscono ad una cinetica del primo ordine, questo significa che vi sono due funzioni α , β che descrivono la transizione tra stati differenti (possiamo anche interpretare tali transizioni come fenomeni che accadono con una certa probabilità). Pensando alle variabili normalizzate abbiamo uno schema del tipo:



In generale le funzioni α , β di transizione di stato dipendono dal potenziale v . La dinamica delle variabili m ed h soddisfano quindi ad equazioni differenziali del tipo seguente:

¹⁹ Qui seguiamo il lavoro di Hodgkin e Huxley, fatto inizialmente per l'assone del calamaro gigante negli anni cinquanta e che contribuì all'assegnazione del premio Nobel per la fisiologia nel 1963.

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(v)(1-m) - \beta_m(v)m \quad (\text{Eq1})$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(v)(1-h) - \beta_h(v)h$$

In generale, la funzione α cresce con il potenziale mentre la funzione β decresce²⁰. La tipica forma (identificata attraverso "delicati" e complessi esperimenti di laboratorio dagli elettrofisiologi) è mostrata nella figura che segue.

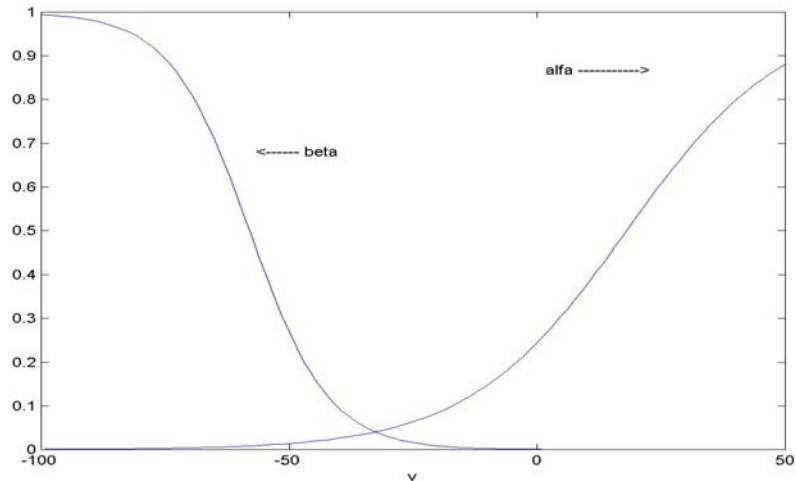


Figura 17: funzioni di attivazione e disattivazione.

La corrente dovuta al canale ionico è quindi

$$I_k = g_{\max} m(t, V)^p h(t, v)^q (v - E_k) \quad (\text{Eq2})$$

dove E_k rappresenta il potenziale di Nernst: in altre parole $(v - E_k)$ rappresenta la "forza elettromotrice" disponibile. La legge di Ohm per una singola porzione di membrana sarà allora, nel caso di membrana attiva:

$c \frac{dv}{dt} = - \sum_j I_j$, dove la somma è fatta su tutti gli ioni presenti. La dinamica complessiva è data da un sistema

di equazioni differenziali del tipo (Eq1) e (Eq2). Per la simulazione di un neurone complesso con diversi canali ionici in diverse zone della membrana della cellula (assone, corpo centrale, dendriti) si utilizzano modelli a compartimenti, trasformando il neurone in una complessa "rete elettrica" non lineare.

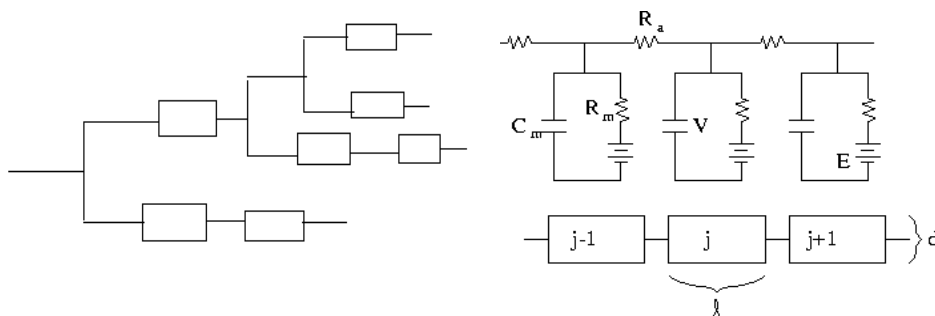


Figura18: suddivisione in compartimenti e circuiti elettrici di un neurone

²⁰ Il lavoro originale di Hodgkin e Huxley considerava, per motivi sperimentali, equazioni del tipo: $dm/dt = (m^\infty(v) - m)/\tau(v)$ con $m^\infty(v)$ e $\tau(v)$ funzioni opportune legate alle funzioni α e β .

Le caratteristiche elettrotoniche dei neuroni possono essere identificate in laboratorio grazie ad una tecnica detta di patch clamp²¹. Ancora una volta fisiologi e matematici devono lavorare insieme per mettere a punto un modello realistico. La disponibilità di tali modelli matematici realistici può essere estremamente utili, ed in certe situazioni indispensabile, per la verifica del funzionamento di singole cellule o di reti di cellule in particolari condizioni fisiologiche. Inoltre è possibile verificare ipotesi biologiche riguardanti i parametri presenti nel modello e le loro variazioni. Per esempio recentemente tali modelli sono stati utilizzati per studiare l'interazione cellula/campi elettromagnetici: interazione delicata ed importante data la diffusione, almeno in Italia, di telefoni cellulari. Simulazioni numeriche possono suggerire strade ed orientare indagini sperimentali. I modelli proposti vanno comunque convalidati in situazioni note, per esempio l'applicazione di un "gradino" di corrente costante dovrebbe produrre una sequenza di impulsi (con una certa frequenza). Come conclusione riportiamo due differenti comportamenti del potenziale d'azione di un neurone in differenti condizioni (ottenute variando le conduttanze presenti). Si tratta di un comportamento oscillatorio, firing ripetitivo, e del fenomeno del bursting (un periodo di latenza alternato a "scariche" oscillatorie irregolari). Sottolineiamo che l'informazione passa tra neuroni non tanto in dipendenza all'ampiezza del segnale ma alla frequenza dei fenomeni oscillatori coinvolti.

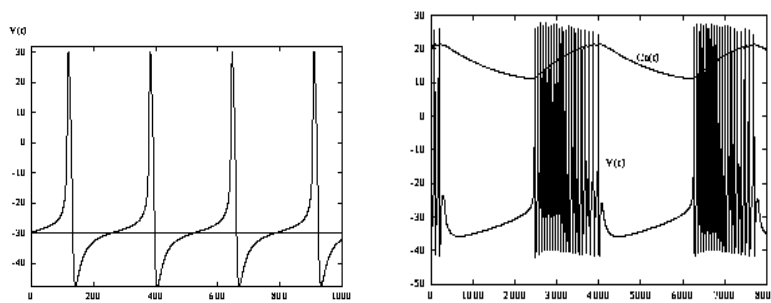


Figura 19: firing ripetitivo (a sinistra) e bursting (a destra).

Molti problemi rimangono aperti nelle neuroscienze computazionali, per esempio: quale è la codifica delle informazioni all'interno delle reti di neuroni del nostro sistema nervoso, ovvero come si parlano? Esistono inoltre teorie alternative a quella di Huxley e Hodgkin basate su assunti probabilistici. Prima che il sipario cali su questo primo atto. I modelli che abbiamo, pur velocemente, commentato hanno una proprietà importante: si possono fare delle misure per poter cercare di identificare i parametri presenti e per convalidare il modello stesso. Ci sono delle situazioni biologiche importanti in cui queste misure non sono disponibili e anche la ricerca di modelli solo "fenomenologici" è estremamente difficile. Un esempio: il sistema immunitario nell'uomo. Si tratta di un sistema (dinamico) estremamente complesso, probabilmente ancor più del sistema nervoso, il cui studio con modelli matematici e metodi computazionali è solo all'inizio.

ATTO II, Il Protein Folding

Parleremo ora, anche se in modo molto sintetico, di un problema estremamente importante, ovvero del protein folding: cioè quale struttura tridimensionale (e come viene raggiunta) viene assunta dalle proteine.

Le proteine (πρωτεϊν, primo) hanno un nome quanto mai appropriato: infatti esse rappresentano, per così dire, la sostanza della vita. Sono presenti con funzione di sostegno in gran parte del corpo animale; si trovano come costituenti essenziali in tutte le cellule viventi, compongono la parte principale dei muscoli, della pelle, dei tendini, dei nervi e del sangue, formano gli enzimi, gli anticorpi e numerosi ormoni. Chimicamente le proteine sono dei grossi polimeri di tipo poliammidico. Ogni molecola di proteina contiene infatti centinaia ed anche migliaia di unità di amminoacidi e, siccome questi amminoacidi naturali sono almeno ventisei, il numero delle diverse

²¹ In particolare il Voltage Clamp fu introdotto negli anni 30 da Kenneth Cole.

combinazioni e' enorme. Le proteine si dividono in due grandi classi: le proteine fibrose (che sono insolubili in acqua) e le proteine globulari (che sono solubili in acqua o nelle soluzioni acquose di acidi, basi e sali).

Lo studio della costituzione delle proteine presenta diversi livelli: dapprima si e' trattato di stabilire la **struttura primaria**, cioè il modo in cui i singoli atomi sono legati l'uno all'altro da legami covalenti per formare delle catene. Poi si è affrontato il problema della **struttura secondaria**, cioè del modo in cui queste catene sono sistemate nello spazio formando spirali, lamine o sferoidi compatti, con legami d'idrogeno che uniscono diverse catene o diverse parti della stessa catena.

Infine vi è la **struttura terziaria**: la configurazione tridimensionale della proteina. Il problema del protein folding consiste, come abbiamo già detto, nella predizione di quest'ultima struttura partendo dalla catena unidimensionale di amminoacidi (può esistere anche una **struttura quaternaria** ma di questo non ci occuperemo).

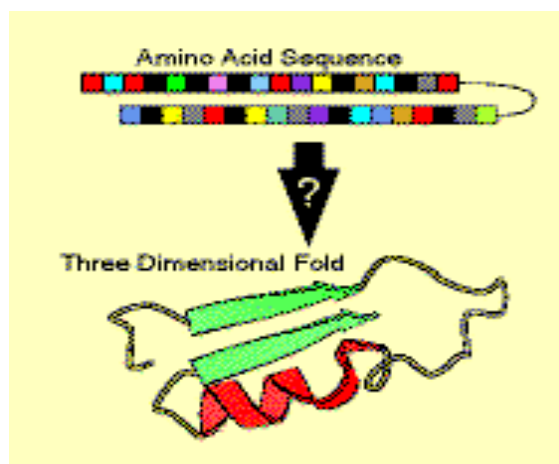


Figura 20: il problema del protein folding.

Ma è importante conoscere la configurazione tridimensionale delle proteine? Non solo è importante ma essenziale per capire il funzionamento della proteina stessa. Il premio Nobel 1962 per la chimica venne assegnato a M.F. Perutz e J.C. Kendrew dell'Università di Cambridge per la loro determinazione della struttura della emoglobina e della mioglobina, una molecola strettamente legata alla prima. Usando la tecnica dei raggi X e conoscendo la sequenza degli amminoacidi, essi determinarono la forma tridimensionale di queste molecole estremamente complicate, "piu' esattamente" per la mioglobina, e con buona approssimazione per l'emoglobina "la molecola che respira" che rende possibile il trasporto dell'ossigeno ai tessuti. L'emoglobina cattura, in modo reversibile, l'ossigeno per trasportarlo dal polmone ai tessuti. Inversamente questa proteina permette il trasporto dell'anidride carbonica dai tessuti al polmone. In un certo senso, con una immagine molto rozza, la proteina si apre, lega l'ossigeno, si richiude e viene trasportata. Senza la sua struttura tridimensionale non potrebbe svolgere il suo compito.

Una assunzione fondamentale del protein folding consiste nel fatto che la sequenza di amminoacidi determina completamente e univocamente la struttura tridimensionale della proteina. Nel grafico che segue si mostra l'andamento della conoscenza delle strutture primarie (nel grafico denominate sequenze) e strutture terziarie (nel grafico denominate strutture). I grafici si riferiscono a due banche dati di sequenze e di strutture (Protein Data Bank). Il grafico evidenzia la differenza tra numero di sequenze e strutture note²².

²² Il grafico è ripreso dal corso on line della Prof.ssa Scarselli, Università di Siena

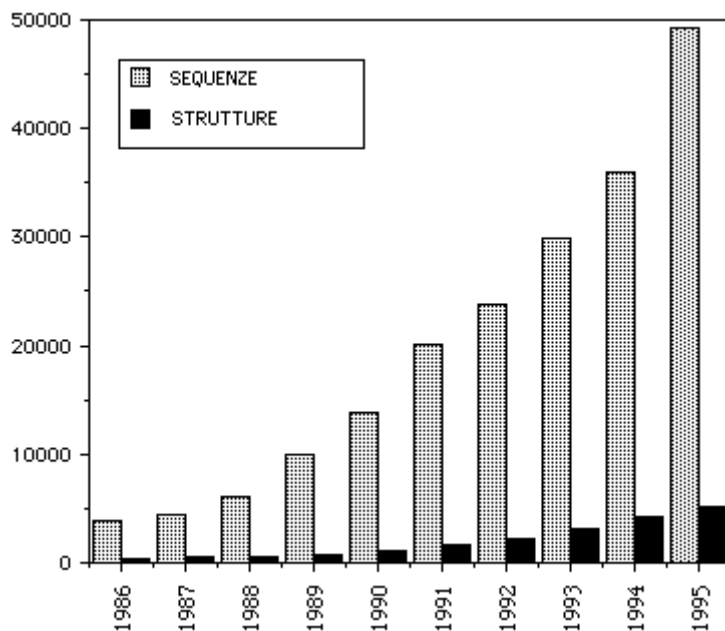


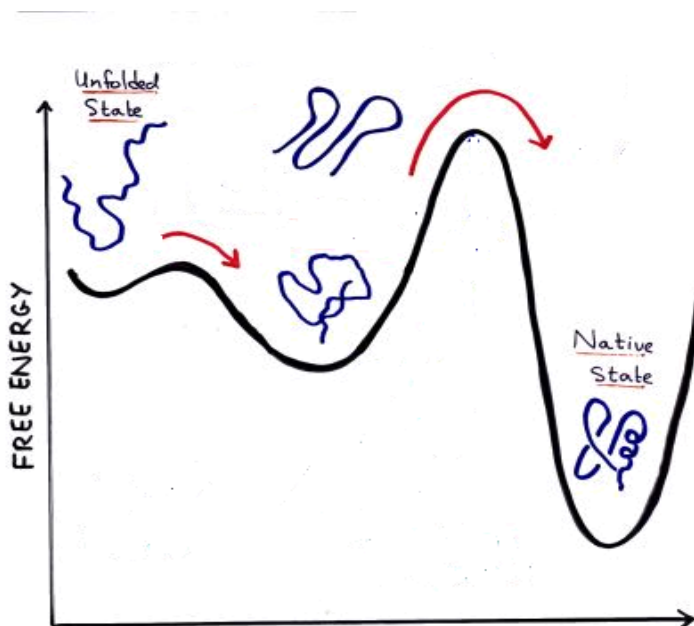
Figura 21: andamento sequenze/strutture proteiche identificate.

L'attività biologica delle proteine risulta sovente intimamente connessa con una struttura di ordine superiore, anzi gli organismi viventi sono capaci di sintetizzare proteine dotate di conformazione determinata e tuttavia, spesso, **metastabili** (questa espressione indica strutture che non si trovano nello stato più stabile possibile). Per azione del calore o di vari reagenti o se poste in ambiente fortemente acido o basico, le proteine perdono spesso la conformazione ottimale dal punto di vista biologico e si trasformano in strutture prive di ordine e orientamento, incapaci di estrinsecare la normale attività biologica. Si tratta di un processo, noto come denaturazione, che si verifica nel caso assai familiare, ad esempio, dell'albumina d'uovo che muta aspetto e struttura durante il riscaldamento e della carne nel corso della cottura. In quest'ultimo caso la cottura è alla base della maggiore digeribilità della carne, perché proprio la denaturazione espone all'attacco degli enzimi del tubo digerente quei legami proteici che nel materiale originario sono invece difficilmente accessibili. Anche i procedimenti di "messa in piega" dei capelli sono un esempio d'interferenza con la struttura secondaria e terziaria delle proteine, interferenza che può aver luogo in maniere diverse.

Vi sono diversi approcci computazionali per il problema del protein folding:

- modelli basati sui vari tipi di energia coinvolti nel processo e sulla ricerca della configurazione corrispondente al minimo valore dell'energia libera. È un problema molto difficile sia dal punto di vista modellistico (i vari fattori coinvolti) che dal punto di vista della ricerca del minimo in uno spazio enorme di configurazioni.
- sfruttare le similitudini tra sequenze (si utilizzano algoritmi per l'allineamento tra sequenze). Due sequenze identiche per circa il 25% usualmente producono il medesimo fold. È un metodo molto utilizzato per avere una prima idea del folding anche se necessita di sequenze di proteine per cui si conosce la conseguente configurazione tridimensionale.
- Il metodo di Threading. Questo approccio parte dalla considerazione che molti fold di proteine sono simili, e si assume che vi sia un limitato numero di fold. Per una sequenza proteica si cerca allora la struttura che meglio si accorda in base alla minimizzazione di una certa funzione potenziale (usualmente costruita in termini statistici).

Per ogni approccio ci sono aspetti negativi e positivi. In ogni caso il primo approccio appare il più naturale e semplice da intuire. Lo illustriamo, anche se in modo un po' grossolano, come segue²³



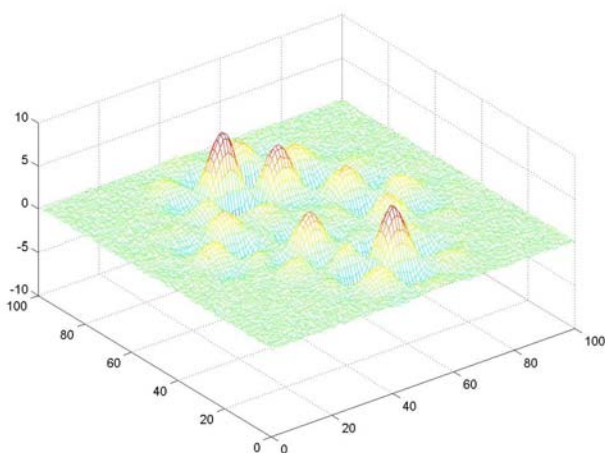
Nella pratica la ricerca del minimo deve essere fatta in uno spazio di almeno un centinaio di dimensioni ed in un tempo ragionevole.

In ogni caso il problema rappresenta una sfida per il futuro, sfida che richiederà contributi anche dai matematici sia per gli aspetti della costruzione di un modello accettabile sia per la ricerca di algoritmi efficienti. Abbiamo solo sfiorato il problema ma è interessante notare il mistero degli "algoritmi" utilizzati in natura: per esempio per trovare la strada, tra un numero enorme di possibilità, che porta la proteina a disporsi nello spazio.



Un utile esercizio potrebbe consistere nell'implementazione di algoritmi per la ricerca di punti di minimo (o di massimo) nel caso di funzioni in una variabile. Per diversi algoritmi non è necessario avere molte nozioni di analisi matematica²⁴.

Guardando la figura a lato: dove si trova il minimo? Naturalmente la ricerca del minimo globale è più difficile che quella di un eventuale minimo locale. In questo campo la ricerca di algoritmi numerici efficienti è molto attiva.



²³ Da una conferenza di Michael Levitt presso l'MRSI

²⁴ Si veda per esempio il testo, V. Comincioli, Analisi Numerica, Metodi Modelli Applicazioni, McGraw Hill Italia, 1995