

# **MODELLI MATEMATICI IN BIOLOGIA**

**Prof. Carla Vettori**

**e-mail : [carla.vettori@unibo.it](mailto:carla.vettori@unibo.it)**

**Corso Formazione PLS marzo-ottobre2014**

**Liceo Scientifico “Fulcieri Paolucci di Calboli” Forlì**

# Modelli Matematici in Biologia

Carla Vettori

*“Mi sono molto rammaricato di non essere arrivato abbastanza  
avanti per capire almeno qualcosa dei principi fondamentali della Matematica,  
gli uomini così dotati sembrano avere un senso in più”*

*Charles Darwin*

## ***Introduzione***

I modelli matematici sono la struttura portante delle applicazioni della Matematica alle **Scienze della vita**, Biologia, Medicina, Biotecnologie, cioè della **Biomatematica** (o **Biologia Matematica**) che si può definire un'area scientifica multidisciplinare che interessa la ricerca biologica e la supporta tramite i metodi matematici e cerca di descrivere in modo quantitativo i risultati delle sperimentazioni, essenza degli studi nelle Scienze della Vita.

La Matematica è presente in moltissimi settori ormai praticamente quasi tutti:

**Organizzazione cellulare, Ecologia ed ecosistemi, Evoluzione e diversità, Sistema immunitario, Sistema cardiovascolare, Neurobiologia, Organizzazione del genoma e sua espressione, Descrizione delle funzioni degli organismi e malattie, Biologia delle piante ed Agricoltura.**

Nelle Biotecnologie a Matematica e Statistica è affiancata la Bioinformatica,

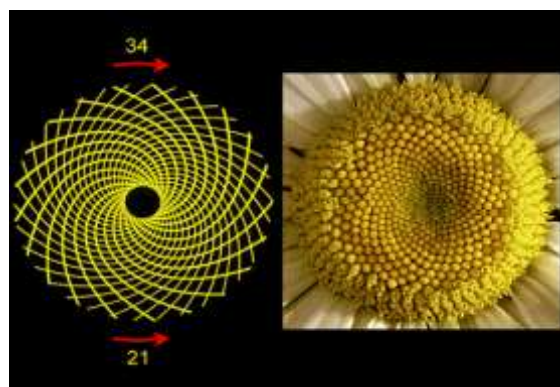
I problemi che sono posti dalla Biologia riguardano varie aree della Matematica: le equazioni differenziali e alle differenze, l'algebra, la geometria, la topologia, la probabilità e statistica. Comunque la collaborazione scientifica fra biologi e matematici non è stata facile in passato ed ancora oggi c'è molto

da fare per trovare un'intesa comune anche se lo sviluppo e l'analisi dei modelli matematici si è affermato come strumento per la descrizione quantitativa dei fenomeni. Essi non solo descrivono il fenomeno con linguaggio matematico, ma hanno una valenza importante nel predire l'evoluzione di un sistema biologico in condizioni differenti senza rifare gli esperimenti esaminando, tramite la “matematica del modello”, come si modificano i comportamenti cambiando le condizioni. C'è un flusso reciproco di conoscenze tra Biologia e Matematica quest'ultima viene sollecitata a rispondere ai problemi della Biologia generando ricerche e nuovi metodi matematici per risolverli, la Biologia viene arricchita nella comprensione dei fenomeni dalle conoscenze matematiche .

I legami fra Matematica e Scienze della Vita hanno radici antiche: ben nota è la **successione di Fibonacci (1292)** determinata dallo studio sull'accrescimento di una popolazione di conigli, per la verità sotto ipotesi molto restrittive, che può essere considerato il primo modello matematico nell'ambito della dinamica di popolazioni. I numeri di Fibonacci si ritrovano sorprendentemente spesso in natura: nella Fillotassi e perfino nel numero delle spirali che impaccano i semi nel capolino dei vari tipi di girasoli che sono sempre coppie di numeri successivi di Fibonacci, nelle brattee degli ananas, nelle pigne delle conifere. La ricerca di una spiegazione della numerologia di Fibonacci sembra essere stata individuata da Douady e Couder nel 1992 ed è spiegata dalla dinamica dell'accrescimento che è dettata però dai geni.

$$F_0=1, F_1=2$$

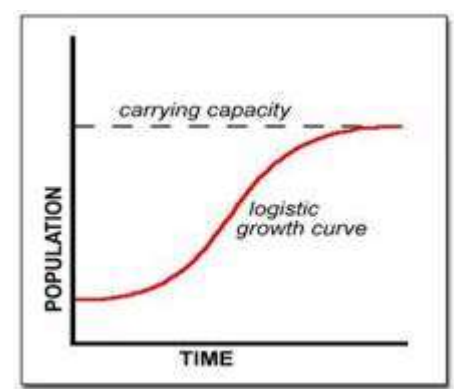
$$F_n = F_{n-1} + F_{n-2}, n > 1$$



Nel settecento il pensiero illuminista contribuisce all'interesse per l'uso della matematica nei fenomeni naturali, ma principalmente l'impulso proviene dai risultati di Newton e si tende a pensare che qualsiasi fenomeno naturale possa essere trattato analogamente alla meccanica newtoniana.

Nel **1760 Daniel Bernoulli** presentò uno studio per valutare l'efficacia del vaccino per il vaiolo: *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite varole e des avantages de l'inoculation pour la prevenir* Mem.Math.Phys.Acad.R.Sci.Paris 1766, (il problema era importantissimo all'epoca e dopo molte controversie l'efficacia del vaccino venne sancita nel 1796 da Jenner ).

Alla fine del '700, quando le tavole di natalità e mortalità era uno strumento diffuso per osservare l'andamento demografico, appare il primo modello sulle popolazioni: il matematico- statistico **Thomas Robert Malthus** introdusse uno dei più semplici modelli per lo studio della dinamica di una popolazione isolata in situazione di risorse illimitate, ben noto come modello di crescita esponenziale ( *An Essay on the principle of Populations it affects the improvement of Society*, Johnson in ST Paul's Churchyard, London 1798). Nel **1838 P.F.Verhulst** sviluppò un modello di crescita di una popolazione in presenza di risorse limitate ( *Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement*, Correspondence Mathematique et Phisique); tale modello è noto come crescita logistica. In esso viene supposto che il tasso di crescita relativo della popolazione decresca linearmente con la numerosità della popolazione stessa anziché mantenersi costante come aveva ipotizzato Malthus.



Nell'ottocento i progressi nel campo della modellizzazione matematica di fenomeni biologici, a parte modelli sulla dinamica di popolazione , ebbe una

stasi. Del resto la biologia stessa aveva ancora molta strada da percorrere. Si pensi che è solo nel 1888 che **W. Waldeyer** scopre il cromosoma ed è negli anni '90 del secolo che si afferma la teoria elaborata da **Ramon y Cajal** che asserisce l'autonomia morfologica e funzionale del neurone e spiega il comportamento delle cellule nervose nel ricevere e trasmettere l'impulso. A questo risultato gli studi di grandi neurofisiologi italiani del secolo, ad esempio **Carlo Matteucci**, ma soprattutto il grande **Camillo Golgi** contribuirono in modo determinante. La teoria del neurone di Cajal era in contrasto con le idee del Golgi tuttavia entrambi gli scienziati ricevettero il premio Nobel per la medicina nel 1906.

Nel 1913 vengono individuate le equazioni della cinetica enzimatica, i biochimici **Michaelis** e **Menten** individuarono la relazione iperbolica fra la velocità della reazione ed il substrato all'equilibrio. La trattazione matematica completa delle equazioni della cinetica in realtà è molto più complessa (in questa reazione si hanno variabili che agiscono in scale di tempi diverse) e la matematica fa "vedere" anche quello che non si riesce a misurare.

Nei primi decenni del XX secolo si svilupparono importanti applicazioni della matematica alla Biologia, tanto da definire il periodo dal 1920 al 1940 "gli anni d'oro" della Biologia Matematica. Nel 1917 esce il libro *On Growth and Form* di **D'Arcy Wentworth Thomson**, Thompson osservò che il mondo vegetale e animale ha strane preferenze per particolari numeri e particolari geometrie e afferma "*nel tentativo di spiegare i fenomeni... tutto ciò che ci è lecito fare è tentare di mostrare che tali e tali altre azioni sono comprese nell'ambito di comportamenti e fenomeni fisici noti....*"

Accanto agli studi di **Vito Volterra** degli anni tra il 1924 e 1931 su due o più popolazioni interagenti fra loro, si sono sviluppate ricerche nella genetica delle popolazioni di **G.H. Hardy**, **W. Weinberg**, **R.A. Fisher**, **J. B.S. Haldane** e modelli sulla evoluzione delle epidemie ( **R. Ross**, **O. Kermack**, **G. Mc Kendrick**).

Volterra fu profeta nel vedere lo sviluppo nascente della Biomatematca già nella prolusione tenuta per l'inaugurazione dell'a.a. 1901-1902 all'università di Roma, intitolata: *Sui tentativi di applicazione delle Matematiche alle Scienze Biologiche e sociali* :



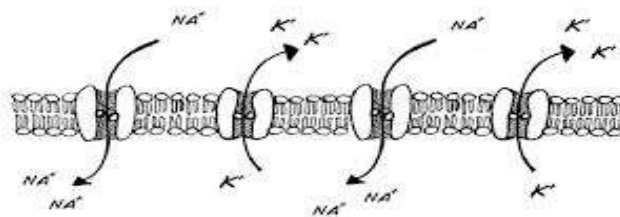
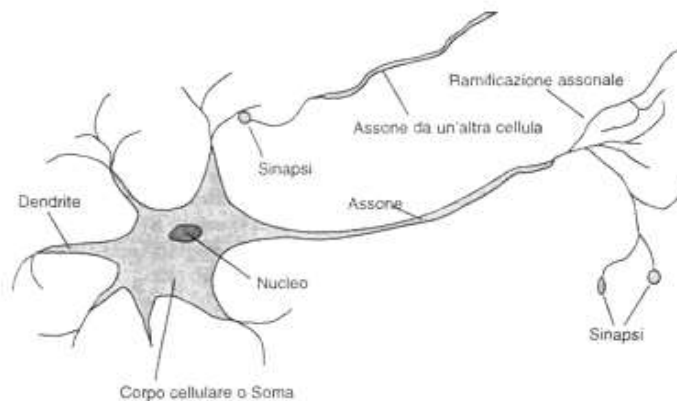
*“.... Nello stesso modo che il microscopio e il telescopio hanno svelato allo istologo e all’astronomo due mondi in cui l’occhio non era penetrato, così questi metodi matematici aprono al pensiero orizzonti nuovi e sconosciuti.....”*

Gli studi di Volterra sull’interazione di due popolazioni nacquero da un problema reale posto dallo zoologo U. D’Ancona. Si era osservato dai dati sul pescato nel mare Adriatico durante la prima guerra mondiale in cui, per ragioni belliche c’era stata una riduzione della pesca, che i selaci, pesci predatori, erano aumentati e le prede diminuite. Volterra affronta il problema costruendo il famoso modello preda-predatore. **Alfred J. Lotka**, uno statistico matematico che lavorava nelle assicurazioni, ma svolgeva ricerche in Biologia matematica, individuò per altra situazione le stesse equazioni di Volterra, quindi il modello preda predatore è conosciuto come modello di Lotka - Volterra. Le ricerche di Volterra si estesero ai casi di due popolazioni in situazioni di cooperazione o competizione fino a dimostrare il Teorema della competizione esclusiva: *“nella competizione fra due popolazioni simili ( che hanno la stessa “nicchia”) una si estingue e sopravvive quella con tasso di natalità maggiore”*, tale teorema era già stato enunciato da Darwin come principio.

Il disegno di Volterra era quello di ricondurre la dinamica di più popolazioni ad una “matematizzazione” del tipo di quella avvenuta per la fisica, dunque la sua idea, e quella di altri matematici del periodo, era una visione riduzionista e non un approccio modellistico ai problemi biologici.

Attorno gli anni ’50 del XX secolo è da segnalare un fondamentale contributo della matematica alla neurofisiologia: la costruzione delle equazioni di **Hodgkin** e **Huxley** relative alla trasmissione dell’impulso nervoso lungo l’assone, equazioni dedotte dai dati sperimentali modellizzando il fenomeno in analogia con un circuito resistenze - capacità, che valse ai due scienziati il

premio Nobel nel 1963. Per simulare la propagazione dell'impulso, generata dalla così detta *pompa sodio-potassio*, furono introdotte delle variabili che rappresentavano quale fosse il meccanismo dei canali specifici per il passaggio degli ioni di sodio e quelli per il potassio attraverso la membrana che ricopre l'assone, meccanismi che non erano ancora del tutto noti dal punto di vista biologico.



Nel 1952 **Alan Turing** cercando di spiegare matematicamente la formazione di patterns, come le macchie nel mantello degli animali, pubblicò una ricerca sulla biologia dello sviluppo (morfogenesi). Il lavoro "*The Chemical basis of morphogenesis*" introdusse per la prima volta il concetto di morfogene e spostò la questione dagli aspetti "meccanici" alla chimica: i morfogeni sono molecole che propagano un segnale che controlla la differenziazione delle cellule con modalità che dipendono dalla concentrazione stessa,

In questi anni, 1953, fu scoperta la struttura ed il meccanismo di replicazione del DNA (la scoperta risale al 1944) per opera di **Watson e Crick**, che ebbero il premio Nobel con **Wilkins** nel 1962. Fondamentale al risultato fu il contributo di **Rosalind Franklin**, anche se rimase misconosciuto nell'arco della sua breve esistenza.

Dagli anni 1980 -'90 le applicazioni della Matematica e Statistica sono state rese necessarie nella descrizione e predizione di fenomeni complessi che emergono dalle ricerche nella Biologia Molecolare ed in particolare nella

Genomica le quali richiedono metodi matematici specifici e, unitamente all'Informatica, hanno portato enormi progressi nella conoscenza. Così nelle neuroscienze, nella cardiologia la modellizzazione matematica permette, anche con l'ausilio di potenti computers, di simulare situazioni ed esperimenti e valutare in alcuni casi l'efficacia di pratiche di intervento.

La Biologia è per eccellenza la scienza della complessità e in essa coesistono teorie eterogenee è una scienza “multiscala”, subcellulare - cellulare – tissutale, in cui il comportamento macroscopico dipende da eventi microscopici che a loro volta sono dei piccoli meccanismi a sé stanti. I sistemi viventi per la loro stessa natura devono essere aperti per mantenere le loro funzioni vitali e un equilibrio stazionario, hanno un alto grado di imprevedibilità (sensibilità ai dati iniziali) e la caratteristica della non linearità degli effetti rispetto alle cause quindi la irriducibilità del comportamento di un dato sistema alla somma delle sue parti, come avviene invece nella Fisica, anche se, ovviamente, i sistemi biologici rispettano le leggi della Fisica e della Chimica.

### ***La modellizzazione***

Un **modello** nel linguaggio scientifico è una rappresentazione di un oggetto o di un fenomeno per riprodurre le caratteristiche fondamentali e/o riprodurre i comportamenti che si vogliono studiare.

Un **modello matematico di un fenomeno** è un modello costruito utilizzando il linguaggio e gli strumenti della Matematica. E' spesso costruito con lo scopo di fornire previsioni sul comportamento futuro di un fenomeno.

**Modelli matematici si incontrano continuamente in Fisica, Meteorologia, Economia e si stanno sviluppando sempre di più in Biologia.**

La Scienza progredisce per modelli, in particolare i modelli matematici hanno a volte la potenza di prevedere meccanismi ed oggetti che non sono ancora stati verificati sperimentalmente, vedi ad esempio nella Fisica delle particelle la scoperta del bosone di Higgs la cui esistenza era stata ipotizzata dalla teoria matematica. I modelli si possono realizzare traducendo matematicamente, se si conoscono, le leggi chimiche, fisiche alle quali obbedisce un sistema reale e si dicono modelli di conoscenza, invece si hanno modelli di simulazione quando non si conoscono i meccanismi insiti nel sistema e si costruiscono le equazioni



matematiche che li descrivono, in questo caso occorre validare il modello con i dati sperimentali.

Secondo **John von Neumann** “...*le scienze non cercano di spiegare, a malapena tentano di interpretare, ma fanno soprattutto dei modelli...*”

I modelli spesso derivano dalla conoscenza dei dati relativi al fenomeno rilevati in generale ad intervalli di tempo, (spesso della stessa lunghezza), i modelli possono essere deterministici o stocastici a seconda del tipo di fenomeno e delle situazioni che si vogliono descrivere. Nella modellizzazione il tempo può essere considerata una variabile discreta oppure continua; quindi a seconda dell'approssimazione che è più opportuna si hanno due classi di modelli :

### **Modelli a tempo discreto**

### **Modelli a tempo continuo**

Nella descrizione **dell'evoluzione di una popolazione nel tempo** si usano modelli a tempo discreto (modelli discreti) quando si hanno popolazioni che si riproducono stagionalmente o popolazioni soggette a metamorfosi in cui una generazione esiste quando la precedente è estinta ad esempio zanzare , bachi da seta. Si utilizzano modelli a tempo continuo (modelli continui) quando in ogni istante c'è una variazione della popolazione, ad esempio nella popolazione mondiale, o di una nazione, ci sono nascite e morti in modo continuo o in una coltura di un gran numero di batteri in ogni istante si può considerare ci sia una proliferazione.

I modelli continui furono i primi ad essere stati considerati, vedi i modelli di Malthus, Verhulst ,ecc.. ,essi si avvalgono delle equazioni differenziali e dei metodi matematici allora conosciuti mentre la trattazione dei modelli discreti esplode dagli anni '70 del novecento con lo sviluppo delle equazioni alle differenze e la loro risoluzione numerica.

### ***Come si costruisce un modello matematico?***

Innanzitutto bisogna sottolineare che non esiste una corrispondenza biunivoca tra fenomeno naturale e modello: per uno stesso fenomeno si possono considerare modelli diversi in relazione agli aspetti che si vogliono studiare e all'approssimazione che si vuole considerare.

Il procedimento per costruire un modello matematico può essere delineata dal seguente schema:

- 1) Si analizza il problema reale focalizzando l'attenzione sugli aspetti fondamentali senza trascurare quelli che appaiono effetti marginali.
- 2) Si costruisce un modello reale connesso al fenomeno (*in questa fase è necessario fare ipotesi ed approssimazioni, individuare le variabili che individuano il sistema ed i parametri che entrano in gioco*).
- 3) Si costruisce il modello matematico che descrive il modello reale utilizzando le metodologie e matematiche adatte.
- 4) Si risolve il problema matematico costruito nel punto 3).
- 5) Si interpretano le soluzioni determinate confrontandole con il modello reale connesso e con i dati osservati: si effettua così una validazione del modello.
- 6) Se ciò che si è esaminato nel punto 5) non è soddisfacente si provvede a modificare il modello considerando fattori che erano stati trascurati inizialmente e si riparte col modello modificato dal punto 1).

Si parte da un modello semplice poi eventualmente si raffina il modello, si applica quindi il principio del “rasoio di Occam”.

I modelli della **dinamica delle popolazioni** sono molto importanti, la vita si basa sulla riproduzione degli individui: popolazioni animali, popolazioni di batteri e di virus la cui evoluzione è strettamente legata alle patologie umane. Negli esperimenti viene spesso studiata la dinamica di “organismi modello”, organismi che si riproducono molto rapidamente (ad esempio la drosophila) in quanto da essi si hanno informazioni sui meccanismi metabolici e di codifica del DNA validi anche per la specie umana. I modelli sulle popolazioni rivestono un ruolo essenziale in **Ecologia** per studiare gli ecosistemi e capire se un insieme di popolazioni in uno stesso habitat si mantiene in equilibrio stabile o se piccole perturbazioni possono far sì che una popolazione si estingua e un'altra cresca eccessivamente; in **Demografia** possono permettere di fare previsioni sul futuro economico e sociale di una nazione o un continente e danno indicazioni sulle scelte da farsi per lo sviluppo di una società.

## ***Bibliografia e sitografia***

**E. Boncinelli, U. Bottazzini** *La serva padrona. Fascino e potere della Matematica* Cortina Raffaello 2000

**V. Capasso** *Biomatematica* Enciclopedia Treccani 2010

**V. Comincioli** *Modelli Matematici* [www.multimediacampus.it](http://www.multimediacampus.it)

**G. Gaeta** *Modelli matematici in Biologia* Springer 2007

**G. Israel** *La seconda rivoluzione Scientifica: la Matematica della Biologia e la Biomatematica* Storia della Scienza cap.XXXVII 2012

**J.D. Murray** *Mathematical Biology vol. I, 3°ed.* Springer 2002

**G. Naldi** *Matematica e Biologia: breve racconto in quattro atti* emmeciquadro, agosto 2001

**A. Quarteroni** *Cardiovascular Mathematics* Int. Congress of Mathematicians- Madrid 2006

**J. Stewart** *L'altro segreto della vita* Longanesi 2002

[en.wikipedia.org/wiki/Population\\_dynamics](http://en.wikipedia.org/wiki/Population_dynamics)

[mathinsight.org](http://mathinsight.org)

[olmo.elet.polimi.it/ecologia/dispensa](http://olmo.elet.polimi.it/ecologia/dispensa)