

# MATEMATICA E BIOLOGIA (1)

RACCONTO IN QUATTRO ATTI E UNA PREMESSA

di Giovanni Naldi\*

*«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, un po' paradossalmente, Giancarlo Rota a chi gli chiedeva del ruolo della matematica nella cultura. Che nesso c'è tra la biologia e la matematica? L'autore presenta, attraverso alcuni esempi significativi, i caratteri essenziali del rapporto tra queste due discipline: ai biologi per riscoprire la dimensione matematica dei fenomeni naturali; ai matematici per riscoprire alcune delle motivazioni che sono all'origine della ricerca matematica.*

**L**e relazioni e 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, Wigner, 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)<sup>1</sup>. 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 a 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 conciso per la descrizione di alcuni fenomeni. In alcune situazioni semplici, in misura però minore a quanto accaduto in altri

\*Professore Associato di Analisi Numerica presso il Dipartimento di Matematica e Applicazioni dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca

<sup>1</sup>Cfr.: J. Horgan, *Dalla complessità alla perplessità*, in: *Le Scienze* n. 324, 1995.

ambiti (per esempio in fisica teorica), la matematica ha suggerito «spiegazioni» di fenomeni biologici (per 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 «importanti» della biologia? Il *National Research Council* americano, circa dieci anni fa, aveva identificato le seguenti: 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 e 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 e analizza appropriati modelli numerici e algoritmi, l'informatico e l'ingegnere

«[...] 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 generalità [...]. È 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 della 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)

provvedono all'implementazione degli algoritmi e dei modelli (solitamente su computer ad alte prestazioni). Certo non si deve pensare a 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 a 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 è «l'intelligenza di sciame»<sup>2</sup>: 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 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 quattro esempi come quattro «atti», non perché rappresentano quattro episodi di un'opera unica, ma 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 e approfondire.

## Atto I (scena I): i sistemi dinamici discreti

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 regola esprime quindi il fatto che a ogni ora la popolazione raddoppia:

$$x = 100 \quad \rightarrow \quad f(x) = 200 \quad \rightarrow \quad f(f(x)) = 400 \quad \rightarrow \quad \dots \quad (S1)$$

dopo 1 ora                      dopo 2 ore                      .....

Abbiamo appena descritto un semplice esempio di sistema dinamico. Gli ingredienti sono: un insieme di possibili stati e una regola che

<sup>2</sup>Su questo argomento si può visitare il sito di Marco Dorigo presso l'*Université Libre de Bruxelles*: [iridia.ulb.ac.be/~mdorigo/](http://iridia.ulb.ac.be/~mdorigo/)

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 (S1) 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 è quella dei sistemi con tempo continuo, dove la variabile «tempo» è una variabile reale (solitamente maggiore o uguale a zero). In questo caso l'evoluzione dello stato è governata da un sistema di equazioni differenziali.

Una delle questioni centrali della teoria dei sistemi dinamici è la seguente: «dove andrà a finire il sistema al crescere del tempo»?

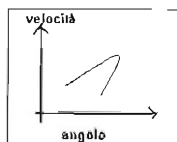
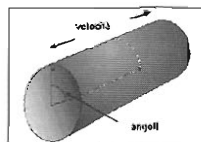
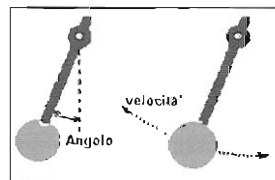
### Un esempio di sistema dinamico a tempo continuo: il pendolo semplice

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 futuro (almeno con buona approssimazione). 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 opportuna funzione  $f$  (che qui tralasciamo di caratterizzare ulteriormente)

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

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 disegneremo 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 disegneremo una curva nello spazio angolo/velocità).



Lo spazio delle fasi può avere varie forme.

Nelle immagini a lato si mostrano due possibilità per il pendolo semplice: un cilindro o un piano cartesiano.

L'evoluzione del sistema sarà rappresentato da una curva nello spazio delle fasi (si provi a immaginare nelle due modalità utilizzate nelle immagini a lato un moto perfettamente periodico del pendolo).

Per il processo descritto dal modello (S1) la risposta è semplice e 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. Per questo motivo non è sempre possibile applicare 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, ossia nell'insieme di tutti i possibili stati di un sistema.

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 provi a fare tale studio).

### Modello di una popolazione di salmoni di William 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.» (W. Ricker)

In generale, lo studio di un sistema dinamico consiste nell'analisi dell'evoluzione temporale delle variabili che caratterizzano lo stato del sistema stesso. Un semplice e famoso modello descrive l'evoluzione di una popolazione di salmoni: il «modello di Ricker».³ Introdotto dal biologo William Ricker all'inizio degli anni Cinquanta, 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 a intervalli regolari e normalizzati:  $t_0, t_1, t_2, \dots$  (cioè consideriamo un'ipotetica unità di tempo, 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. Inoltre, dopo un tempo  $T$  i giovani salmoni diventano troppo grandi per essere predati, perciò occorre tener conto anche della «legge di predazione»⁴ che è di tipo esponenziale.

A partire da queste ipotesi è possibile ricavare la legge che descrive l'evoluzione del sistema dinamico discreto:  $N_{k+1} = N_k e^{r(1-N_k/P)}$  in cui  $P$  indica la popolazione di equilibrio non nulla. L'equazione che rappresenta il modello, nel caso in cui  $P = 1$ , è:  $X_{k+1} = X_k e^{r(1-X_k)}$ , dove  $X_k = N_k/P$ . Nel riquadro alla pagina seguente sono indicati i passaggi che conducono a tale legge.

³Cfr.: R.N. Greenwell, H.K. Ng, *The Ricker Salmon Model, The UMAP Journal* Vol. V, n. 3, 1984.

⁴Cfr.: R.N. Greenwell, H.K. Ng, cit.

Assumiamo che dopo un tempo  $T$ , i giovani salmoni diventino troppo grandi per essere predati, inoltre il tempo  $T$  sia proporzionale al numero di uova depostate (proporzionale al numero di individui  $N_k$  della popolazione adulta; più sono i piccoli salmoni, essendo la risorsa di cibo limitata, più tempo impiegheranno a crescere). Sia quindi  $T = A N_k$  dove  $A$  è la 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 relazione (derivata dalla «legge di predazione»):

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

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

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

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

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

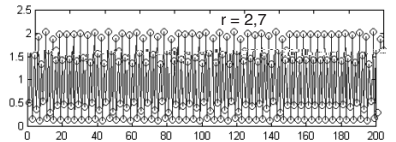
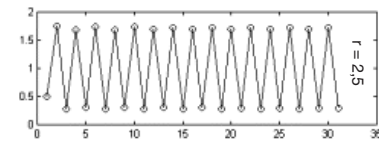
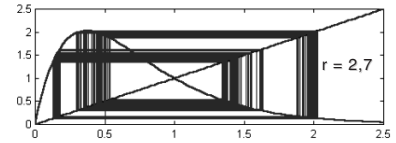
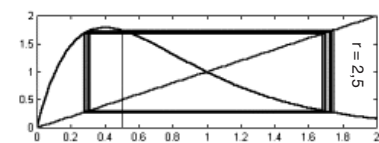
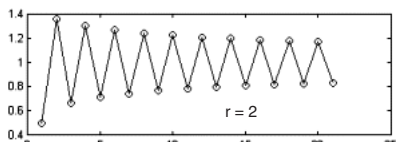
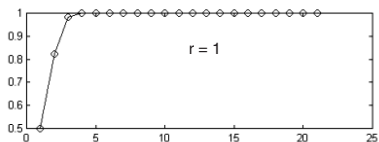
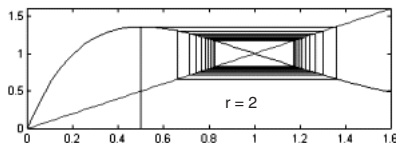
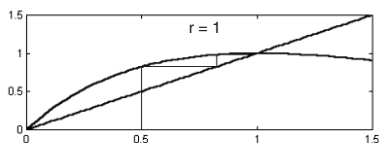
Si noti che se  $N_k = r/CA$ , allora  $N_{k+1} = N_k$ , e tale valore si mantiene per ogni indice  $k$  e dunque la popolazione non cambia: un tale valore di popolazione si chiama «soluzione di equilibrio». Una soluzione di equilibrio diversa è  $N_k = 0$  (ma è certamente meno interessante). Indicando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

Se la popolazione iniziale è diversa da una condizione di equilibrio, che dinamica produce?

Vi sono cambiamenti al variare dei parametri  $r$  e  $P$ ?



Nelle immagini a lato si mostra l'evoluzione del sistema dinamico discreto (riscalato) per differenti valori del parametro  $r$ .

L'andamento del processo iterativo è visualizzato mediante il grafico delle funzioni

$$f(x) = x e^{r(1-x)}$$

e della funzione

$$y(x) = x.$$

I tratti verticali rappresentano 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).

È evidente che il comportamento del sistema dipende dal valore del parametro  $r$ ; tale dipendenza è illustrata dal grafico delle biforcazioni (immagine a lato) in cui: 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  $x_k$ .

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. Come si vede nel grafico delle biforcazioni, al crescere di  $r$  si aprono «finestre» con evoluzioni cicliche e altre di comportamento caotico. Perché si utilizza 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).

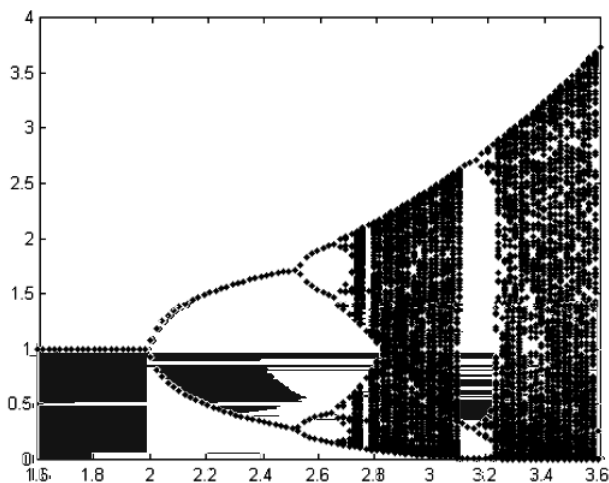


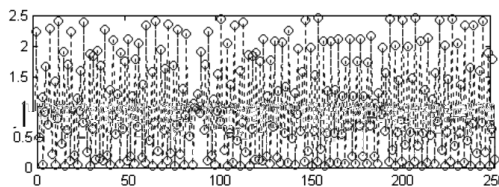
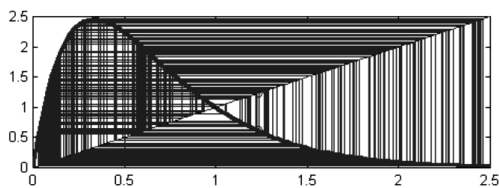
Grafico delle biforcazioni del modello di Ricker

Al variare del parametro  $r$  varia il comportamento del modello:

- per  $r < 2$  la popolazione tende a uno stato stazionario;
- per  $r = 2$  la popolazione approssima oscillando due valori (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).

Nell'immagine a lato riportiamo la traiettoria (dinamica caotica) del modello per  $r = 3$ , nei due modi precedentemente considerati.

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



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, nell'esempio fatto  $n_0 = 0$ ).

disciplina matematica autonoma negli anni Settanta). 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 e 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? È possibile prevedere un controllo della popolazione di salmoni? È 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 dinamica.<sup>5</sup>

### *Il modello di Nicholson e Bailey*

Il modello di Nicholson e Bailey (1935) 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 e 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



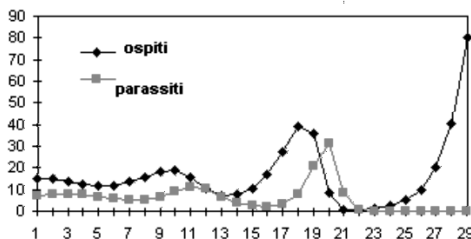
Bailey proposero il seguente modello (sistema dinamico) per l'evoluzione delle due popolazioni:

$$\begin{aligned} H_{k+1} &= H_k e^{(-aP_k)R_0} \\ P_{k+1} &= H_k [1 - e^{(-aP_k)}]q \end{aligned}$$

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.

L'immagine a lato mostra una tipica simulazione numerica dell'evoluzione del sistema ospite-parassita secondo il modello descritto ora. L'andamento presenta oscillazioni di ampiezza crescente: questo non ha significato 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). L'analisi della dinamica si complica e si rimanda ai testi specialistici per un opportuno approfondimento.



## Atto I (scena II): i sistemi dinamici continui

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):

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

dove la variabile  $t$  è uno scalare,  $t \in \mathbb{R}$ ,  $x_i(t)$  sono funzioni reali,  $f_i$  sono funzioni reali, supponiamo anche continue, definite in un aperto  $A$  di  $\mathbb{R}^N$  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  $x_{i0}$  e per un dato tempo iniziale  $t_0$ .

Si parla poi di spazio delle fasi<sup>5</sup> 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  $t$ .

<sup>5</sup>Un testo classico sulla programmazione dinamica: R. Bellman, *Dynamic Programming*, Princeton University Press, 1957.

<sup>6</sup>La definizione di spazio può variare in base al contesto (per esempio per i sistemi hamiltoniani).

Equazioni di ordine superiore o equazioni in cui è presente esplicitamente il tempo  $t$  possono essere ricondotte a 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  $x_2(t) = t$ .

### *Il modello di Lotka-Volterra*

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 nome<sup>7</sup> e a quello di Lotka.

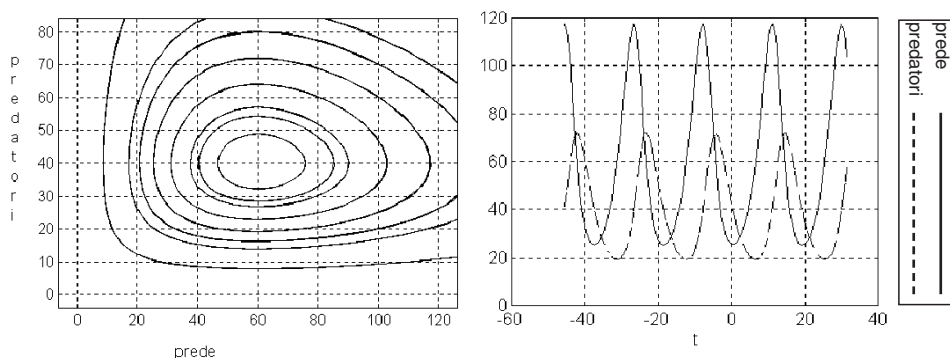
Le assunzioni fatte per lo sviluppo del modello sono le seguenti: la popolazione preda cresce in maniera illimitata se non è controllata dai predatori. I predatori dipendono per sopravvivere dalla presenza delle loro prede, quando preda e predatore si incontrano la probabilità che la preda sia vittima del predatore è costante, le popolazioni si spostano in modo casuale.

Queste assunzioni possono essere tradotte dal seguente sistema

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

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.

Si mostra, per esempio, l'andamento<sup>8</sup> delle popolazioni nel modello di Lotka-Volterra (LV) nel caso in cui  $A = 0.4$ ,  $B = 0.01$ ,  $C = 0.005$ ,  $D = 0.3$ .



L'immagine sopra a sinistra rappresenta nel piano  $(x_1, x_2)$ , noto come spazio delle fasi, esempi di traiettorie per vari valori dei dati iniziali  $x_1(0), x_2(0)$ .

Nell'immagine sopra a destra sono rappresentati i grafici delle due funzioni  $x_1(t), x_2(t)$  che descrivono l'andamento delle due popolazioni (prede e predatori) al variare del tempo  $t$ .

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 a 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.

I modelli del tipo preda-predatore sono stati generalizzati con applicazioni per esempio allo studio di malattie contagiose (il modello di Kermack-McKendrick con una complessa interazione 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.

Un'ulteriore generalizzazione può essere fatta considerando anche la diffusione spaziale delle popolazioni.

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.

<sup>7</sup>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; cfr.: A.J. Lotka, *Elements of physical biology*, Baltimore (1925).

<sup>8</sup>La simulazione numerica del sistema è stata eseguita utilizzando opportuni metodi di approssimazione del sistema differenziale.

<sup>9</sup>Cfr.: A. Hodges, *Alan Turing: storia di un enigma*, Boringhieri, Torino 1998.

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-matemática, vi è sicuramente una prevalenza di interesse per le equazioni di reazione diffusione.

Un precursore dell'uso di tali equazioni nell'ambito biologico, e in particolare nell'ambito della morfogenesi, fu Alan Turing.

L'idea di Turing<sup>9</sup> era che equazioni differenziali non lineari potessero descrivere e spiegare lo sviluppo di una miscela 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:

$$\frac{\partial A}{\partial t} = F(A,B,x) + D_A \frac{\partial^2 A}{\partial x^2} \quad \frac{\partial B}{\partial t} = G(A,B,x) + D_B \frac{\partial^2 B}{\partial x^2} \quad (A.T)$$

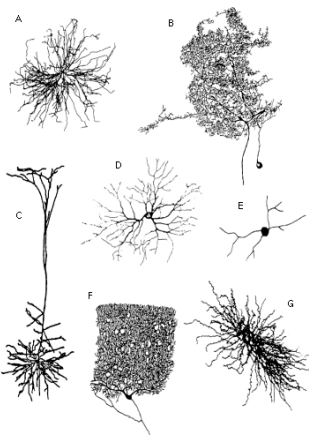
dove le funzioni, non lineari,  $F$  e  $G$  rappresentano la cinetica delle due sostanze chimiche,  $\partial$  è l'operatore di derivata parziale,  $\partial^2$  è l'operatore derivata seconda e rappresenta un fenomeno di diffusione della sostanza,  $D_A$  e  $D_B$  sono coefficienti non negativi.

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 condizioni, un *pattern* spazialmente non omogeneo si può formare se  $D_A \neq D_B$  (cfr.: J.D. Murray, *Mathematical Biology*, cap. 14)

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 pigmentazioni presenti in natura (cfr.: risultati grafici del programma *Xmorphia* visitando il sito: [www.ccsf.caltech.edu/ismap/image.html](http://www.ccsf.caltech.edu/ismap/image.html)).

Alcune tipologie di neuroni

- A. motoneurone
- B. interneurone
- C. cellula piramidale
- D. cellula gangliare
- E. cellula granulare
- F. cellula del Purkinje
- G. cellula del talamo



### 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 un'origine completamente diversa dai precedenti: la dinamica dei neuroni.

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 a 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. Ciononostante è possibile classificare i neuroni in poche ampie cate-

gorie e considerare caratteristiche strutturali comuni: il corpo cellulare, i dendriti e l'assone.

Il corpo cellulare contiene il nucleo e 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 propagazione di un impulso nervoso lungo l'assone coincide con un flusso localizzato attraverso la membrana di ioni di sodio  $\text{Na}^+$  in entrata seguito da un flusso in uscita di ioni di potassio  $\text{K}^+$ .

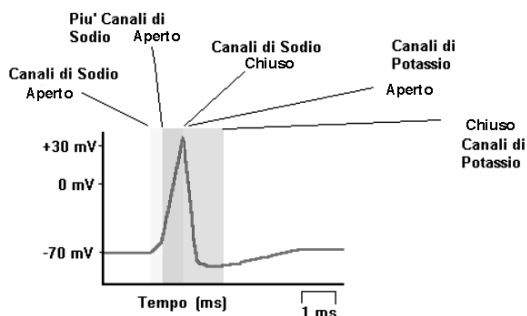
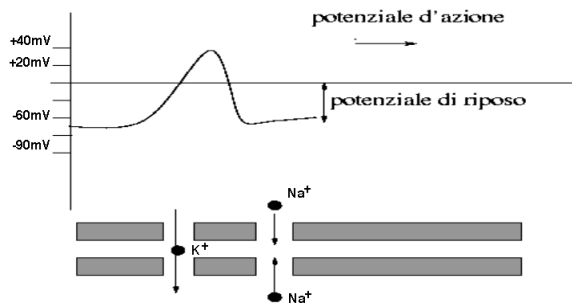
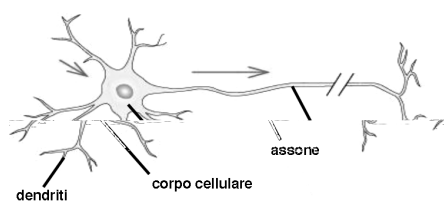
L'impulso inizia con una leggera depolarizzazione attraverso la membrana, questa leggera variazione provoca l'apertura di alcuni canali di sodio con conseguente aumento del potenziale.

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.

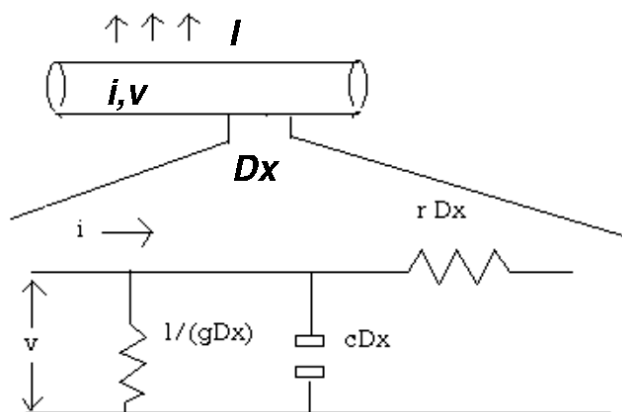
Il potenziale di azione si propaga attraverso l'assone e il segnale viene passato ad altri neuroni attraverso le sinapsi e l'albero dendritico. La pompa ionica per funzionare abbisogna di energia fornita alla cellula dall'ATP.

Nell'immagine a lato si mostra, sommariamente, la dinamica dei canali (in particolare l'apertura e la chiusura dei canali del sodio) nella formazione del potenziale d'azione.

Si ipotizza che i movimenti ionici avvengano attraverso canali (in generale permeabili a un solo tipo di ioni) presenti in vari stati; qui per semplicità considereremo solo gli stati aperto e chiuso, ma nei modelli più realistici sono presenti più stati intermedi.



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. 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 nell'immagine a lato, in cui è schematizzato il circuito elettrico equivalente di una zona  $Dx$  di membrana passiva e dove  $i$  è la corrente assiale,  $I$  è la 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 e  $g$  la conduttanza per unità di lunghezza della membrana.

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:  $\tau \partial_t v - \lambda^2 \partial_x^2 v + v = 0$ , dove  $\partial$  indica l'operatore di derivata parziale (dove il pedice indica la variabile rispetto a cui si deriva),  $\tau = c/g$  e  $\lambda^2 = 1/(rg)$ .

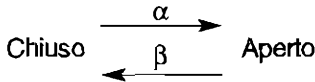
In realtà sono presenti le correnti ioniche che contribuiscono al bilancio della corrente totale nel tratto di membrana.

Indichiamo con  $I_j$  la corrente dovuta a 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,  $h^{10}$ . 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 a una sorta di chiave utile ad «aprire» il canale e che necessita di  $p$  scatti per sbloccare il canale stesso.

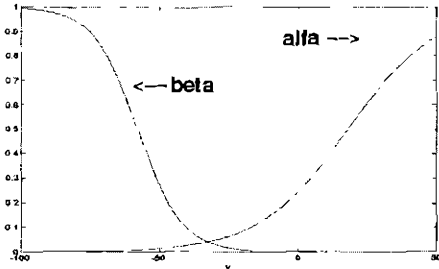
La dinamica delle variabili  $m$  e  $h$  obbedisce a una cinetica del primo ordine, questo significa che vi sono due funzioni  $\alpha$ ,  $\beta$  che descrivono la transizione tra stati differenti (possiamo anche interpretare tali transizioni come fenomeni che accadono con una certa probabilità). Pensando alle variabili normalizzate abbiamo

uno schema del tipo:



In generale le funzioni  $\alpha$ ,  $\beta$  di transizione di stato dipendono dal potenziale  $v$ . La dinamica delle variabili  $m$  e  $h$  soddisfa quindi a equazioni differenziali del tipo seguente:

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



In generale, la funzione  $\alpha$  cresce con il potenziale mentre la funzione  $\beta$  decresce.<sup>10</sup> La tipica forma, identificata attraverso «delicati» e complessi esperimenti di laboratorio dagli elettrofisiologi, è mostrata nell'immagine a lato.

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:

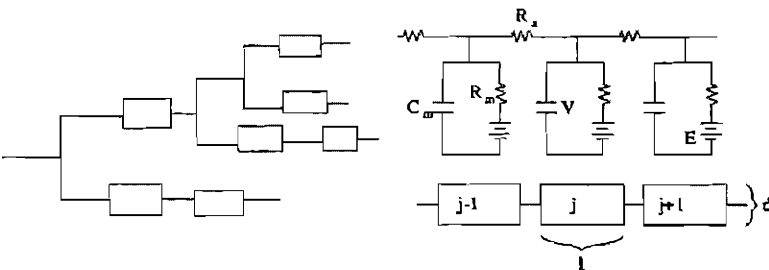
$$C \frac{dv}{dt} = - \sum_j I_j$$

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.

Le immagini seguenti rappresentano la suddivisione in compartimenti e circuiti elettrici di un neurone.

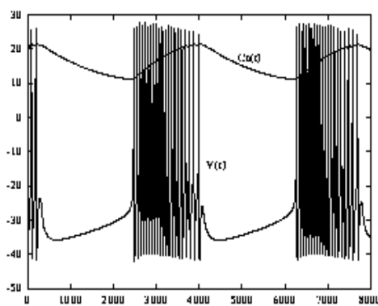
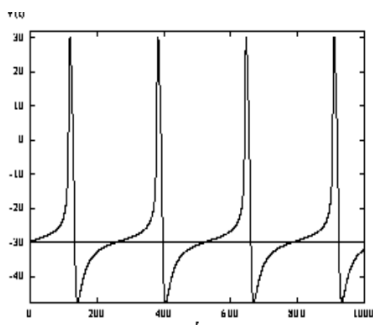


<sup>10</sup>Qui seguiamo il lavoro di A.L. Hodgkin e A.F. Huxley, fatto inizialmente per l'assone del calamaro gigante negli anni Cinquanta, che contribuì all'assegnazione del premio Nobel nel 1963.

<sup>11</sup>Il lavoro originale di Hodgkin e Huxley considera, per motivi sperimentali, equazioni del tipo:

$\frac{dm}{dt} = (m(v) - m)/\tau(v)$   
con  $m(v)$  e  $\tau(v)$  funzioni opportune legate alle funzioni  $\alpha$  e  $\beta$ .

Le caratteristiche elettrotoniche dei neuroni possono essere identificate in laboratorio grazie a una tecnica detta di *patch clamp*.<sup>12</sup> 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 utile, e 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 e importante data la diffusione, almeno in Italia, di telefoni cellulari. Simulazioni numeriche possono suggerire strade e 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 (immagine a lato a sinistra), e del fenomeno del *bursting*, un periodo di latenza alternato a «scariche» oscillatorie irregolari (immagine a lato a destra). Sottolineiamo che l'informazione passa tra neuroni non tanto in dipendenza

dell'ampiezza del segnale ma della frequenza dei fenomeni oscillatori coinvolti. Molti problemi rimangono aperti nelle neuroscienze computazionali, per esempio: qual è la codifica delle informazioni all'interno delle reti di neuroni del nostro sistema nervoso, o verosimilmente come si parlano i neuroni? 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 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.

<sup>12</sup>In particolare il *voltage clamp* fu introdotto negli anni Trenta da K. Cole.