

Margherite, morfogeni e automi cellulari al confine fra chimica, matematica e biologia

di Claudio Della Volpe e Stefano Siboni.

Claudio Della Volpe è chimico dal 1976; ricercatore di Chimica Fisica Applicata presso l'Università degli Studi di Trento, è membro del comitato editoriale di JAST e de "La Chimica e l'Industria" dove cura la rubrica "La Chimica allo specchio".

Stefano Siboni ha conseguito il dottorato in fisica presso l'università di Bologna nel 1991. Dal 2005 è docente di fisica matematica presso la Facoltà di Ingegneria dell'Università di Trento.

Entrambi si occupano di termodinamica ed ingegneria delle superfici, elettrochimica ed energetica.

Nella primavera del 1923, mentre Alan Mathison Turing era studente ad Hazelhurst, la madre Sara lo ritrasse chinato ai bordi del campo di hockey ad osservare le margherite, mentre sullo sfondo era in atto una feroce mischia di gioco [1].

Nel college girava questo motivetto:

*Turing al campo di football è molto attaccato
con i problemi di geometria la linea di meta l'ha aiutato.
Al campo di rugby Turing ha una vera mania
sulla linea di fondo fa studi di geometria.*

Egli aveva mostrato da subito un interesse per la scienza e la natura; la sua prima ricerca fu la formulazione e la produzione di una mistura contro le irritazioni da ortica "ottenuta con le foglie di acetosella"; la chimica gli fu sempre presente e gli permise di preparare la fatale mela al cianuro con cui, probabilmente, pose fine alla sua vita nel giugno del 1954.

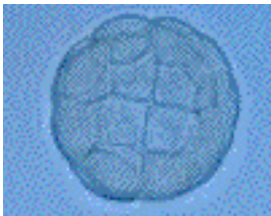
L'argomento di cui vi raccontiamo in questo articolo ha proprio a che fare con la chimica e la matematica che insieme riescono a spiegare l'origine di alcuni oggetti meravigliosi fra cui le margherite.

Che gli esseri viventi abbiano proprietà che possiamo facilmente ricondurre alla matematica appare subito evidente anche all'osservatore più sprovveduto; la loro simmetria, le regole numeriche coinvolte (mai visto un animale a tre o a sette zampe?), la complessità delle forme hanno stimolato moltissime osservazioni [2].

Due aspetti principali possono attrarre la nostra attenzione come attrassero quella di Turing. Da un lato ci sono le regole numerico-geometriche: i rapporti area/peso in un organismo, il tipo di spirali di una conchiglia, la fillotassi e la serie di Fibonacci [3]. Dall'altro il meccanismo dinamico che spiega come la perfezione dell'organismo si origini dal disordine della materia inanimata, come un embrione si trasformi in organismo, cioè la morfogenesi.

L'articolo di Turing [5] è un “seminal paper”, ossia il primo articolo in cui si è affrontato un argomento poi diventato un intero settore di ricerca; un testo storico gradevole da leggere e in gran parte comprensibile pur senza una conoscenza approfondita della matematica. Lo stesso autore dichiara che un non esperto può saltare certi paragrafi e comprendere tuttavia l'essenziale delle questioni. Qui ne analizziamo alcuni punti chiave lasciando al lettore avventuroso il piacere di esplorarlo.

Un primo concetto interessante è quello della “rottura spontanea della simmetria”. La domanda che si pone Turing è: come può la blastula, l'embrione nella sua forma più elementare, una sfera di cellule il cui stato cambia solo grazie alla diffusione e/o alle reazioni chimiche fra le molecole che le costituiscono, mutare la propria forma? Come può diventare un animale o un uomo?

	rottura di simmetria →	

Turing già conosce il ruolo determinante dei geni, ma al di là dello specifico meccanismo biologico quale fenomeno consente a un sistema simmetrico come la blastula di trasformarsi in un sistema altamente asimmetrico come una tigre?

Il DNA sarà scoperto solo nel 1953; nel 1952 i meccanismi della moderna biologia molecolare erano del tutto sconosciuti. Secondo l'opinione comune del tempo, Turing ipotizza che i geni non agiscano direttamente, ma solo come “catalizzatori” di reazioni che avvengono a distanza, e che esistano altre molecole, i “morfogeni”, capaci di svolgere un'azione locale; con questo termine potremmo indicare oggi l'RNA, gli ormoni o le proteine, sia come enzimi che come proteine strutturali.

Turing individua un punto focale: sebbene la blastula sia simmetrica, piccole deviazioni casuali dalla simmetria perfetta possono risultare instabili, in grado cioè di esaltarsi spontaneamente per dare luogo alle forme complesse e mutevoli degli organismi viventi. Siamo soliti immaginare condizioni di stabilità legate all'esistenza dell'equilibrio termodinamico, ma un sistema “vivo” come la blastula non si trova in equilibrio. In realtà, esso è attivamente impegnato a scambiare “al netto” materia ed energia con l'esterno e può dirsi, al più, in uno stato stazionario. Ciò può rendere il suo stato instabile rispetto a piccole fluttuazioni casuali di concentrazione e velocità delle reazioni interne, fluttuazioni che un sistema all'equilibrio tenderebbe viceversa a smorzare permanendo indefinitamente nel suo stato simmetrico.

“Questa rottura della simmetria o dell'omogeneità può essere illustrata dal caso di una coppia di cellule con all'origine il medesimo o quasi il medesimo contenuto. Il sistema è omogeneo: esso si assume per ipotesi anche simmetrico rispetto all'operazione di scambio delle cellule. Il contenuto di ciascuna cellula si considererà descrivibile dando la concentrazione X e Y di due morfogeni. Le reazioni chimiche si supporranno tali che, all'equilibrio, il primo morfogene (X) è prodotto ad

una velocità $5X-6Y+1$ ed il secondo (Y) alla velocità $6X-7Y+1$. Quando l'applicazione pedissequa di tali formule facesse diventare le concentrazioni dei morfogeni negative nelle due cellule si intenderà che essi vengano distrutti solo alla velocità alla quale essi raggiungono la cellula per diffusione. Il primo morfogene si supponrà diffondere alla velocità 0.5 per una differenza unitaria di concentrazione fra cellule, il secondo, per la medesima differenza a 4.5. Si ha equilibrio se entrambi i morfogeni hanno concentrazione unitaria nelle due cellule. Non c'è nessun passaggio dell'uno o dell'altro morfogene attraverso le pareti delle cellule, perché non c'è differenza di concentrazione e nessuna risultante produzione (o distruzione) dell'uno o dell'altro morfogene nell'una o nell'altra cellula dal momento che per $X=1$ e $Y=1$ avremo $5X-6Y+1 = 6X-7Y+1 = 0$.

Ma supponiamo che i valori siano $X_1=1.06$, $Y_1=1.02$ per la prima cellula e $X_2=0.94$, $Y_2=0.98$ per la seconda. Allora i due morfogeni saranno prodotti dalle reazioni chimiche alle velocità 0.18 e 0.22 rispettivamente nella prima e distrutti alle medesime velocità nella seconda cellula. Contemporaneamente ci sarà un flusso dovuto alla diffusione dalla prima alla seconda cellula alla velocità 0.06 per il primo morfogene e 0.18 per il secondo. La combinazione dei due effetti è un flusso dalla seconda alla prima cellula alle velocità 0.12 e 0.04 per i due morfogeni, rispettivamente. Questo flusso tende ad accentuare la già esistente differenza fra le due cellule. Più in generale, se

$$X_1=1+3\xi, X_2=1-3\xi, Y_1=1+\xi, Y_2=1-\xi$$

in un qualche momento le quattro concentrazioni continueranno anche in seguito ad essere esprimibili in questa forma, e ξ aumenterà al ritmo 2ξ . Ci sarà quindi una variazione esponenziale dalla condizione di equilibrio [...] Nel precedente esempio si sono scelti dei valori tali da semplificare il ragionamento matematico.”

Turing ne fa un esempio che traduciamo alla lettera ([5], pag. 42-43) nel box. In modo più generale si può immaginare un sistema di due morfogeni con le stesse diffusibilità, ma prodotti alle velocità:

$$(3+i)X-6Y+i-1 \quad \text{e} \quad 6X-(9+i)Y-6Y-i+1$$

con $i < 0$ per un sistema stabile e $i > 0$ per un sistema instabile.

Turing analizza il caso di un anello di cellule che, pur biologicamente irrilevante, contiene l'essenziale del problema: una geometria “chiusa” unidimensionale di cui la blastula è un analogo tridimensionale. Le equazioni per analizzare questo come gli altri casi si possono schematizzare così:

variazione della concentrazione di X nella cellula r-esima =

velocità di produzione di X nella cellula r-esima + velocità di diffusione di X

Si suppone dunque che X vari la propria concentrazione a causa o della reazione di sintesi di X o della sua diffusione da una cellula all'altra. Un'equazione analoga vale per Y. Si assume inoltre che la velocità di sintesi di X o Y sia influenzata dalla concentrazione già esistente nella cellula r-esima di entrambi i morfogeni, e che la velocità di diffusione dipenda invece dalla sola differenza di concentrazione dei morfogeni nelle cellule adiacenti.

Esporre qui la soluzione che Turing trovò all'equazione precedente con una analogia tipicamente “vittoriana”, che Turing ha usato almeno una volta [4].

Immaginate un atollo, un sottile anello di terra, popolato da cannibali e missionari; questi sono celibi e dipendono dal reclutamento per accrescere la propria popolazione, mentre i cannibali si riproducono e mangiano i missionari che trovassero isolati. Tuttavia due missionari che circondassero un cannibale isolato lo “convertirebbero”. I missionari sono dotati di bicicletta e quindi più veloci dei cannibali. Cosa avviene?

Anche se inizialmente distribuiti casualmente lungo l'atollo, riusciranno a sopravvivere solo i missionari ed i cannibali che si raggruppano, e dunque pur partendo da una distribuzione casuale ci sono solo due tipi di soluzioni possibili: o una delle popolazioni soppianta l'altra oppure, secondo certi rapporti ben precisi, fra di loro si formerà una sequenza regolare di gruppi, che potremmo addirittura definire "villaggi" delle due comunità. In termini più formali il morfogene eccitatore (cannibale), che si riproduce ma è più lento a diffondere, predomina a piccola distanza, mentre quello inibitore (missionario), che non si riproduce ma ha una diffusività maggiore, domina a grande distanza: ne risultano così domini di diversa composizione.

Per illustrare il risultato ricorriamo agli *automi cellulari* [6], una sorta di cellule "matematiche", che i matematici hanno inventato per rappresentare sistemi come le cellule biologiche, creando in tal modo un vero universo virtuale. Ciascuna cellula è un automa cellulare, un piccolo robot che si evolve secondo semplici regole geometriche basate sulle sue relazioni con i vicini prossimi. L'idea venne ad un altro matematico, von Neumann, proprio nello stesso periodo in cui Turing scriveva il suo lavoro sulla morfogenesi.

Le immagini sono tratte dal programma Fur, "Pelliccia" [7]. L'atollo è rappresentato come un dominio sottile, reso topologicamente equivalente ad un anello permettendo alle cellule di interagire ai due estremi. In modo analogo si potrebbero riprodurre una superficie sferica o un toro o perfino un nastro di Moebius. Il programma modella la pelle come una griglia di melanociti (le cellule che danno colore alla pelle) che possono trovarsi in uno stato colorato o meno. Ciascuna cellula colorata emette morfogeni attivatori ed inibitori. Attorno ad essa ci sono due zone concentriche; nel disco interno la cellula centrale subisce l'effetto attivatore delle altre cellule colorate presenti, mentre le cellule colorate nell'anello esterno hanno un effetto inibitore su di essa; gli effetti si sommano e si può scegliere un parametro w di indebolimento degli effetti inibitori, con valore minore di 1. La cellula centrale viene influenzata dallo stato dei suoi vicini; ad un dato istante per ogni cellula si contano le cellule colorate nel cerchio interno (attivatori) e nell'anello esterno (inibitori). Se l'espressione attivatori- w *inibitori è positiva la cellula diventa colorata all'istante successivo, se è negativa si decolora e se è zero rimane immutata. Il calcolo viene ripetuto per ogni cellula e per ogni istante; abbiamo qui la digitalizzazione dello spazio, che non varia in modo continuo ma è costituito dall'insieme delle cellule, del tempo, scandito dai cicli di calcolo e degli stati cellulari, in questo caso solo 2, colorato o no. L'approccio tradizionale considera invece tempo, spazio e stati come entità continue, con infiniti valori possibili. Nonostante questa estrema semplificazione gli effetti non lineari sono enormi e molto simili a quelli di ben più complessi sistemi reali.

Lo stato iniziale per tutti i casi considerati è il seguente:



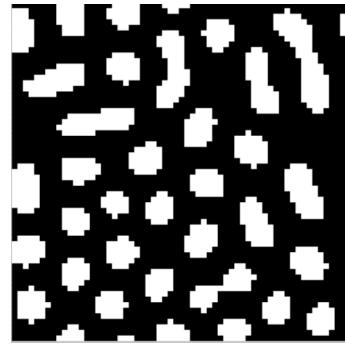
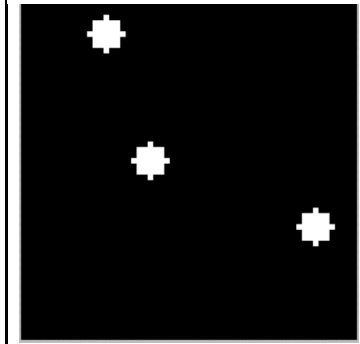
con la frazione iniziale di cellule colorate = 50%, l'anello è di 7 cellule per 60; il raggio dell'attivatore è 3 e quello dell'inibitore 6; lo stato finale dopo dieci cicli dipenderà solo dal valore di w .

Condizioni	Stato finale dopo dieci cicli
$w=0.38$	

Condizioni	Stato finale dopo dieci cicli
$w=0.49$	
$w=0.67$	
$w=0.80$	
$w=0.99$	
$w=1.00$	

Per ricoprire completamente l'isola di cellule colorate occorre aumentare il rapporto dell'efficacia dell'inibitore sull'eccitatore, $w > 1$.

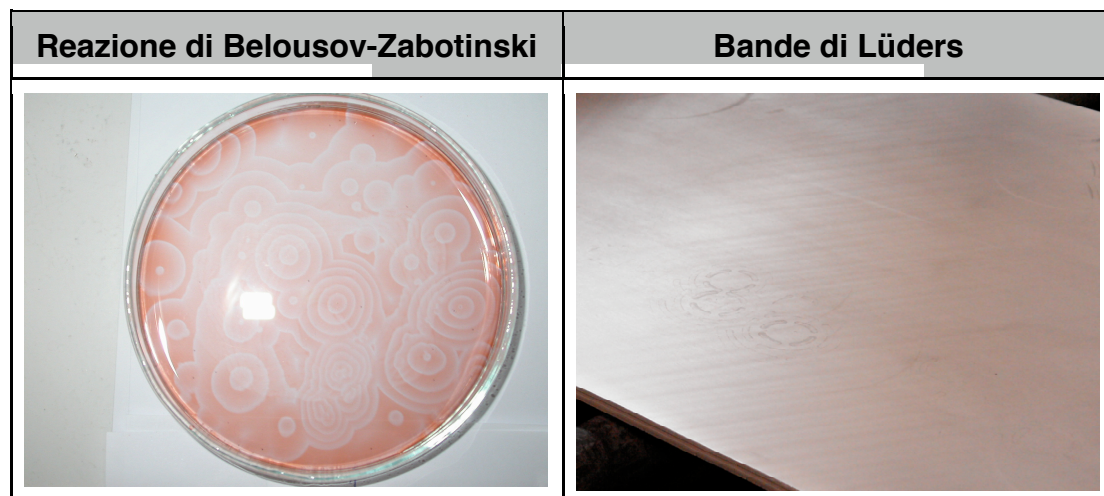
È molto interessante anche un secondo aspetto, legato al rapporto fra le dimensioni del sistema e quelle dei raggi attivi dei due morfogeni. Nell'esempio precedente la dimensione minore dell'anello è dello stesso ordine della dimensione diffusiva; ma cosa succede se si accrescono le dimensioni del dominio complessivo? Senza toccare gli altri, facciamo variare solo questo parametro scegliendo un dominio 60x60.

$w=0.38$	$w=0.49$	$w=0.67$
		

Mentre nell'anello le forme ottenute sono semplici bande, adesso le macchie hanno una precisa fisionomia che dipende da w . Questo effetto può spiegare come la pelliccia in zone diverse del corpo o in animali diversi possa presentare forme diverse a causa delle diverse dimensioni reciproche delle zone di diffusione e controllo dei morfogeni e della parte di organismo interessata, come per esempio nella coda di un leopardo rispetto al manto della schiena. Su questa base si poteva già ipotizzare l'esistenza di un controllo genetico sofisticato, a due livelli, che decide il tipo di morfogeni, ma che anche con i medesimi morfogeni può avere esiti diversi in contesti diversi, razionalizzando almeno in parte la stupefacente varietà delle forme viventi.

Esiste un'ampia letteratura sulla instabilità di Turing e in generale sulle equazioni di reazione-diffusione[7] che sono entrate a far parte degli strumenti della chimica-fisica e della biomatematica, con applicazioni le più varie. Rientrano nello stesso schema le figure ottenute dalla reazione di Belousov-Zabotinski (BZ), il famoso orologio

chimico, e le cosiddette “bande di Lüders”, tipiche dello stiramento a freddo dei metalli.



A sinistra si osservano le onde di concentrazione in una soluzione di piccolo spessore, non agitata, dei reagenti: le specie dominanti con due stati di ossidazione diversi del bromo conferiscono colore diverso (più chiaro-più rosso) alla ferroina usata come rivelatore. A destra una enorme lastra di alluminio di circa 2x10 metri, stirata a freddo, presenta bande alternate chiare e scure, inclinate di 45° rispetto al bordo, imputabili alla diffusione di dislocazioni cristalline generate dallo stiramento a freddo (per gentile concessione della Alcoa Trasformazioni srl Stabilimento di Fusine (Venezia)).

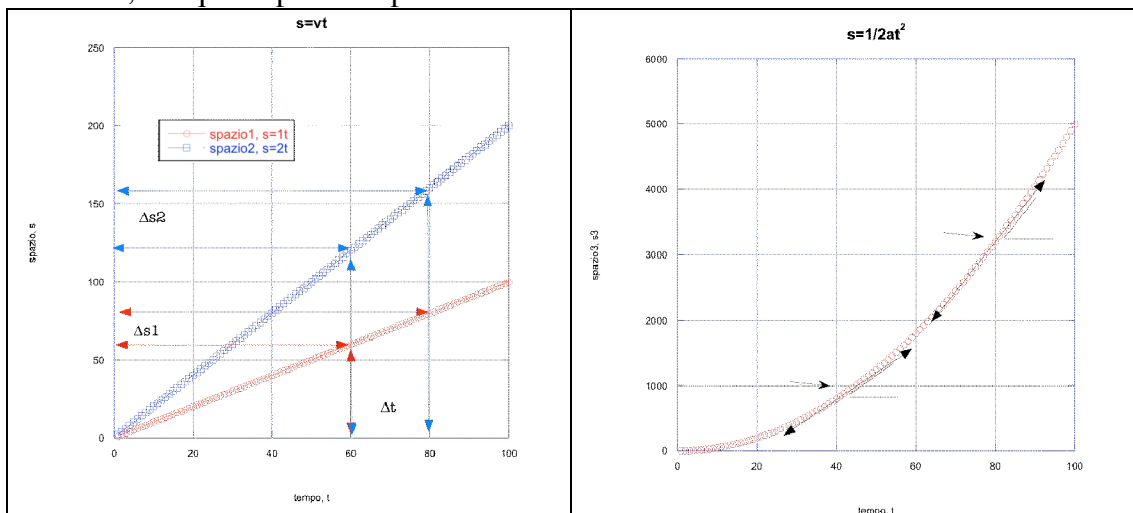
Le margherite, a ben osservarle, svelano preziosi segreti ed aiutano a comprendere le basi comuni di fenomeni all'apparenza molto diversi tra loro.

Note di approfondimento.

FUNZIONI E DERIVATE

Una funzione matematica, nella sua forma più semplice, è una relazione che lega fra loro gli elementi di due insiemi numerici; quasi tutte le leggi fisiche sono espresse in questo modo. Per esempio lo spazio s percorso da un corpo che si muova di moto rettilineo uniforme con velocità v si scrive s o $s(t)=vt$ (dove le parentesi contenenti la t sottolineano che gli elementi dell'insieme s dipendono da quelli dell'insieme t); s è una “funzione” del tempo t e la velocità v gioca qui il ruolo di un parametro costante. s è la variabile “dipendente” e t la variabile “indipendente”. Costruendo un grafico cartesiano di questa funzione con s sulle ordinate e t sulle ascisse avremo una retta. Il parametro v è collegato alla inclinazione della retta; più è elevata la velocità, maggiore sarà l'inclinazione della retta. Dato che la relazione $s=vt$ si può vedere anche come una equazione, possiamo considerare che $v=s/t$; nel grafico di sinistra la retta blu di equazione $s=2t$ con $v=2$ è più inclinata della retta rossa di equazione $s=t$ con $v=1$. In pratica s e t sono direttamente proporzionali; usando le proporzioni potete facilmente concludere che se considerate due punti qualunque di ciascuna delle due rette il rapporto fra le differenze degli spazi e dei tempi corrisponde comunque al medesimo valore costante $v=1$ o $v=2$. Il parametro v quindi si può esprimere come il rapporto $v=ds/dt$; la differenza può essere anche molto piccola, diciamo $v=ds/dt$ e v prende il nome di “derivata della funzione $s(t)$ rispetto a t ”; anzi che sia piccola è conveniente nel caso che la velocità non sia più quella del moto uniforme che è

costante, ma quella per esempio del moto accelerato.



Notate che il rapporto fra l'ascissa e l'ordinata o fra la differenza di ascisse ed ordinate ha anche un significato trigonometrico: è la tangente dell'angolo sotteso da una retta orizzontale e dalle rette considerate. In definitiva la tangente alla retta (che è la retta medesima) in un certo punto è la sua “derivata”. Nel caso del moto accelerato la funzione è $s=1/2at^2$, dove a è un nuovo parametro, che prende il nome di accelerazione. Il nuovo grafico della funzione $s(t)$ sarà quello a destra, in cui abbiamo indicato anche la tangente alla curva e quindi la derivata della funzione $s(t)$ in due punti diversi; la derivata aumenta nel tempo in corrispondenza del fatto che in un moto accelerato la “velocità”, che è il senso fisico di questa derivata, aumenta. In un certo senso la derivata è la velocità.

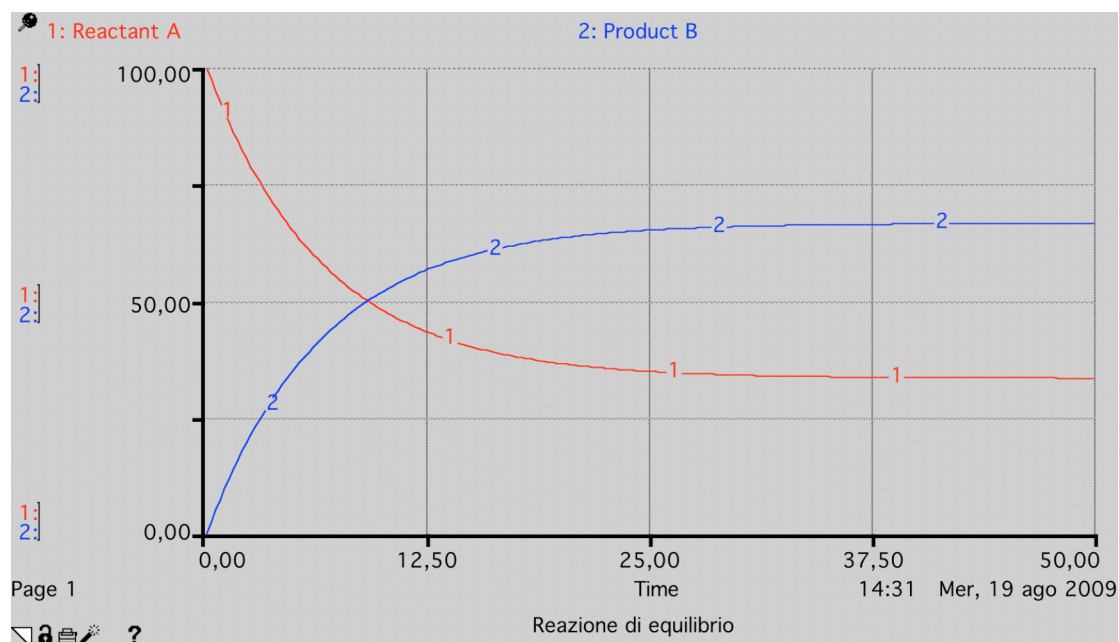
I concetti introdotti qui si possono generalizzare; una funzione può avere più variabili, ossia legare gli elementi di più insiemi di variabili indipendenti agli elementi di un insieme di variabili dipendenti, e diventa una funzione a più variabili (un piano o una superficie sono esempi di questo tipo di funzione); nelle funzioni di più variabili le derivate si chiamano parziali, perchè sono fatte mantenendo costanti alcune variabili e calcolando la tangente solo rispetto ad una di esse, insomma facendo la tangente in una certa direzione; infine se i valori delle derivate di una funzione in ciascun punto sono raccolte a costituire un insieme, allora possono diventare esse stesse una nuova funzione di cui si può a sua volta calcolare una derivata di “ordine superiore”.

EQUAZIONI ALGEBRICHE E EQUAZIONI DIFFERENZIALI

Tutti gli studenti conoscono le famigerate equazioni algebriche di primo, secondo e anche di grado superiore, in cui l'incognita è una grandezza algebrica, la “ x ”; le equazioni “differenziali” sono invece equazioni in cui l'incognita è una funzione $f(x)$ o una sua derivata e l'espressione lega insieme la funzione e le sue derivate.

Si tratta (per fare un esempio pratico) di scrivere una “equazione di bilancio”, che lega insieme le “velocità” con cui variano le cose; un esempio adeguato si può fare usando la chimica: una reazione chimica è un processo per il quale la massa dei reagenti diminuisce e quella dei prodotti aumenta secondo le proporzioni date dai rapporti stechiometrici; se ho la reazione di equilibrio $A \rightarrow B$ e metto nel reattore di tal volume solo il reagente A nella talaltra quantità, cosa avviene nel tempo? Ovviamente A diminuisce e B compare e/o aumenta fino a raggiungere un rapporto che dipende dalla costante di equilibrio, K_{eq} . Dato il rapporto stechiometrico 1:1, tanto A scompare quanto B compare; inoltre ho bisogno di conoscere le due velocità della

reazione diretta ed inversa; tali velocità si possono considerare come le derivate di una funzione che lega le concentrazioni delle specie ed il tempo, del tipo: $V_{A \rightarrow B} = d[A]/dt = K_{A \rightarrow B} [A]$ e corrispondentemente $V_{B \rightarrow A} = d[B]/dt = K_{B \rightarrow A} [B]$, che sono due equazioni differenziali in cui il simbolo $[]$ indica solo che A o B sono concentrazioni; le due equazioni inoltre ipotizzano un comportamento elementare, definito come “cinetica del primo ordine”, ossia ciò che reagisce lo fa in modo proporzionale alla quantità già esistente del reagente. All’equilibrio le due velocità saranno uguali e il rapporto fra le costanti cinetiche $K_{A \rightarrow B}$ e $K_{B \rightarrow A}$ sarà uguale alla costante di equilibrio. Le funzioni $[A](t)$ e $[B](t)$ sono le nostre incognite e si trova che sono due funzioni esponenziali del tipo $\exp(kt)$, rappresentate nel grafico seguente:



Molte equazioni differenziali non sono risolubili analiticamente, ma solo “numericamente”, ossia rinunciando a quella proprietà di continuità che consente di ottenere le “derivate”; inoltre un tale approccio si può gestire bene solo usando un computer e dà una notevole importanza alle condizioni di “contorno” del sistema descritto (come la massa totale dei reagenti o le costanti cinetiche dell’esempio precedente); come le equazioni numeriche anche quelle differenziali possono essere “mal condizionate”, ossia dare risultati molto diversi per piccoli cambiamenti dei propri parametri e questo può rendere imprevedibile il comportamento di un sistema.

AUTOMI CELLULARI

Un altro matematico affascinato dai sistemi viventi fu John von Neumann, il quale, insieme a Stanislaw Ulam, inventò a metà del XX secolo un metodo per rappresentarli. Ma in realtà inventò molto di più: gli automi cellulari. Se astraiano dagli aspetti genetici o chimico-fisici quale logica è comune a tutti i sistemi che si autoriproducono? Potendola descrivere con una sequenza finita di passi (come ad esempio un algoritmo) si potrebbe ottenere (e casomai costruire) una macchina universale di Turing in grado di realizzare la sua stessa riproduzione[6]. Il problema dei fondamenti logici del processo di autoriproduzione diventa un caso particolare di un calcolatore-costruttore universale in cui l’automa descritto “su nastro” è l’automa stesso.

Gli automi cellulari sono caratterizzati da una completa digitalizzazione di spazio, tempo e proprietà analizzate; lo spazio, la cui topologia e simmetria possono essere

scelte a piacere, è definito da una serie di punti o elementi connessi ad altri, il cui stato varia in un insieme finito di possibilità durante un intervallo di tempo unitario nel quale essi interagiscono con i propri vicini e solo con essi secondo regole scelte dal programmatore. Una successione di tali intervalli lunga a piacere, viene descritta dal sistema.

Siamo quindi di fronte ad una evoluzione “logico-spaziale” che riesce a simulare la realtà, ma non solo. Un tale approccio (seppur con limitazioni e differenze) risulta alternativo al classico approccio di modellazione di sistemi anche complessi usando le equazioni differenziali, ma evita di scrivere anche uno solo dei tradizionali polpettoni simbolici invisi a generazioni di studenti.

E’ interessante notare che nel 1952 furono pubblicati sia il lavoro di Turing sulla morfogenesi che quello di von Neumann sul “costruttore universale”, un anno tipico per la matematica applicata.

Uno degli esempi più famosi dell’approccio AC è il gioco Life, inventato da James Conway[7]; un ambiente di sviluppo **freeware** che usa la logica degli AC in una forma molto evoluta è Netlogo, sviluppato da Uri Wilensky alla Northwestern University, erede del Logo MIT di Seymour Papert; nel seguito useremo alcuni grafici tratti da programmi scritti in Netlogo. NetLogo è un ambiente di modellazione scritto in Java (e quindi multiplatforma) in cui migliaia di “agenti” indipendenti operano muovendosi secondo regole prestabilite ed in parallelo in uno spazio di geometria e topologia scelte dal modellatore. In tal modo si evidenziano le relazioni fra il comportamento microscopico degli agenti e quello macroscopico del sistema nel suo complesso: un vero mondo virtuale!

ANALISI DELLA STABILITÀ DELL’EQUILIBRIO

Il metodo impiegato da Turing per verificare l’instabilità dello stato di equilibrio del sistema va sotto il nome di *analisi lineare della stabilità*. Esso può essere applicato in modo rigoroso a sistemi descritti da equazioni differenziali ordinarie (quale quello proposto da Turing) e in modo meno rigoroso, ma comunque fisicamente significativo, nel caso di sistemi descritti da equazioni differenziali alle derivate parziali (come i modelli di reazione-diffusione usati per simulare le reazioni chimiche in condizioni non omogenee, tipo Belousov-Zabotinski).

Il metodo, per quanto piuttosto complesso dal punto di vista del calcolo, si basa su alcuni passi fondamentali di facile comprensione, che è possibile schematizzare nel modo seguente:

- (1) individuazione dello stato stazionario;
- (2) linearizzazione delle equazioni attorno allo stato stazionario;
- (3) determinazione delle soluzioni delle equazioni linearizzate;
- (4) studio dell’andamento nel tempo delle soluzioni precedenti.

(1) L’individuazione dello stato stazionario è in genere il passo più semplice: consiste nel ricercare una *soluzione indipendente dal tempo* (ovvero dipendente dalla sola posizione, nel caso di equazioni differenziali alle derivate parziali). Nel problema di Turing lo stato stazionario vede le concentrazioni dei due morfogeni uguali su tutte le cellule del sistema ed è quindi altamente simmetrico (la caratteristica che lo rende interessante). Si osservi, tuttavia, che in sistemi più complessi lo stato stazionario potrebbe presentare una struttura non altrettanto semplice, e potrebbe persino non risultare unico.

(2) Le equazioni differenziali che governano l'evoluzione del sistema nel tempo, siano esse alle derivate ordinarie o alle derivate parziali, risultano di regola troppo complesse perchè si possa sperare di determinarne le soluzioni esplicite. Ciò suggerisce di ricorrere ad una approssimazione. Supponendo di considerare stati del sistema molto vicini allo stato stazionario, si può immaginare di sostituire le equazioni del sistema con *equazioni linearizzate attorno allo stato stazionario*, più o meno nello stesso senso in cui il grafico di una funzione “regolare” può essere efficacemente approssimato mediante un tratto della retta ad esso tangente in un suo punto, a patto di considerare un intervallo abbastanza piccolo centrato su quello stesso punto. Il vantaggio offerto dalle equazioni linearizzate è che queste sono, per l'appunto, lineari: soddisfano cioè al principio di sovrapposizione degli effetti, in base al quale la somma di due soluzioni o il prodotto di una soluzione per una costante arbitraria costituiscono ancora una soluzione delle stesse equazioni.

(3) Nel caso di equazioni differenziali ordinarie tutte le soluzioni del sistema linearizzato possono essere scritte esplicitamente. Per le equazioni differenziali alle derivate parziali la cosa di regola è più complessa, ma possibile in molti casi interessanti[9].

(4) La stabilità dello stato stazionario esige, per definizione, che *tutte* le soluzioni del sistema linearizzato si mantengano vicine alla soluzione stazionaria per tempi grandi a piacere. Viceversa, si avrà instabilità se esiste anche solo *una* soluzione del sistema linearizzato che cresca (di regola esponenzialmente) nel tempo, allontanandosi così più o meno rapidamente dalla soluzione stazionaria. Poichè le proprietà di stabilità o instabilità della soluzione stazionaria vengono accertate analizzando le equazioni linearizzate attorno allo stato stazionario, tecnicamente si parla di *stabilità lineare*, o *analisi lineare della stabilità* dello stato stazionario. Lo studio della stabilità/instabilità della soluzione stazionaria può anche essere condotto direttamente sulle equazioni di evoluzione, senza alcuna linearizzazione: in questo caso i metodi di analisi, originariamente proposti da A. Liapunov[10] nel 1899 per le equazioni alle derivate ordinarie ed estesi successivamente anche ai sistemi di equazioni alle derivate parziali, sono però molto più sofisticati e dipendono in modo cruciale dalle particolari equazioni considerate.

MODELLI DI MORFOGENESI

Nei paragrafi seguenti si illustrano schematicamente i principali modelli matematici utilizzati per descrivere la morfogenesi, ovvero l'evoluzione nel tempo delle concentrazioni dei morfogeni (MG) nelle varie posizioni del sistema. In particolare, per ciascun modello si mettono in evidenza le grandezze continue e discrete coinvolte, si scrivono le equazioni di evoluzione specificando le relative condizioni iniziali e si fornisce una breve descrizione “fisica” del sistema rappresentato.

Equazioni di reazione-diffusione

Grandezze continue: posizione s , tempo t , concentrazioni X e Y

Grandezze discrete: nessuna

Equazioni di evoluzione (equazioni differenziali alle derivate parziali):

$$\frac{\partial X}{\partial t} = F(X,Y) + \mu \frac{\partial^2 X}{\partial s^2} \quad \frac{\partial Y}{\partial t} = G(X,Y) + \nu \frac{\partial^2 Y}{\partial s^2} \quad , \quad s \in [0, 2\pi\rho]$$

Il sistema si assume consistere di un tessuto distribuito lungo un anello di raggio ρ . $X(t,s)$ e $Y(t,s)$ sono le concentrazioni per unità di lunghezza dei due MG all'istante t nella posizione s . I coefficienti di diffusione μ e ν dei MG sono costanti e indipendenti da s .

Dati iniziali: $X(0,s)$ e $Y(0,s)$ per ogni $s \in [0, 2\pi\rho]$

Sistema dinamico continuo (nel tempo)

Grandezze continue: tempo t , concentrazioni X_i, Y_i

Grandezze discrete: posizione (individuata dall'indice i)

Equazioni di evoluzione (equazioni differenziali ordinarie):

$$\frac{dX_i}{dt} = f(X_i, Y_i) + \mu(X_{i+1} + X_{i-1} - 2X_i) \quad \frac{dY_i}{dt} = g(X_i, Y_i) + \nu(Y_{i+1} + Y_{i-1} - 2Y_i) \quad , \quad i=1, \dots, N$$

Il sistema consiste di N cellule, equispaziate lungo l'anello, ciascuna individuata da un valore dell'indice $i=1, \dots, N$. $X_i(t)$ e $Y_i(t)$ indicano le concentrazioni dei MG all'istante t nella cellula i . I coefficienti di diffusione μ e ν dei MG sono costanti e indipendenti da i .

Dati iniziali: $X_i(0)$ e $Y_i(0)$ per ogni $i=1, \dots, N$

Sistema dinamico discreto (nel tempo)

Grandezze continue: concentrazioni X_i, Y_i

Grandezze discrete: posizione (indice i), tempo (a intervalli discreti Δt)

Equazioni di evoluzione (mappe):

$$X_i' = \hat{f}(X_i, Y_i) + \hat{\mu}(X_{i+1} + X_{i-1} - 2X_i) \quad Y_i' = \hat{g}(X_i, Y_i) + \hat{\nu}(Y_{i+1} + Y_{i-1} - 2Y_i) \quad , \quad i=1, \dots, N$$

La struttura è la stessa del sistema dinamico continuo, ma il tempo viene considerato a passi discreti Δt . Note le concentrazioni X_i e Y_i dei MG al tempo $n\Delta t$, le equazioni di evoluzione determinano le concentrazioni X_i' , Y_i' al tempo $(n+1)\Delta t$.

Note bibliografiche

- [1] D. Leavitt *L'uomo che sapeva troppo. Alan Turing e l'invenzione del computer*, Codice, Torino 2009.
- [2] D'Arcy Wentworth Thompson *Crescita e forma*, Bollati Boringhieri, Torino 1942
- [3] <http://www.swintons.net/deodands/archives/000087.html>
- [4] http://www.swintons.net/deodands/archives/2003_08.html
- [5] A. M. Turing, The Chemical Basis of Morphogenesis, Phil. Trans. Royal Soc. London. Series B, Biological Sciences, Vol. 237, (1952), pp. 37-72.
- [6] <http://ulisse.sissa.it/biblioteca/saggio/2007/Ubib071109s001>
- [7] Wilensky, U. (2003). NetLogo Fur model.
<http://ccl.northwestern.edu/netlogo/models/Fur>
- [8] http://en.wikipedia.org/wiki/Reaction%E2%80%93diffusion_system
- [9] Chandrasekhar S. *Hydrodynamic and Hydromagnetic Stability*, Dover, New York 1981
- [10] A. M. Lyapunov *The general problem of the stability of motion*, Taylor&Francis, London 1992