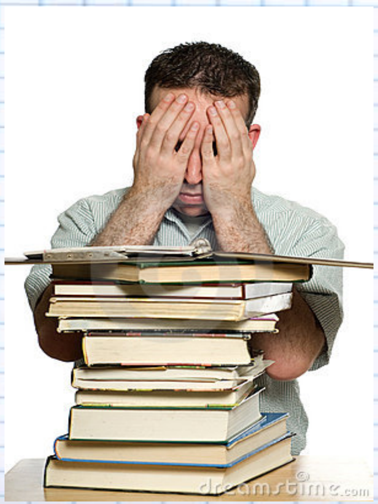
SAPIENZA Università di Roma
Facoltà di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali

"La notte dei ricercatori" 24-29 Settembre 2012

BATTERI RADIOATTIVITA' E MODELLI MATEMATICI

Carlotta MAFFEI
Dipartimento di Matematica
Facoltà di S.M.F.N.

Tutti gli studenti che si iscrivono ad un corso di laurea triennale della Facoltà di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali devono obbligatoriamente frequentare uno o più corsi di Matematica.



Purtroppo questo non sempre è gradito né si comprende il motivo di questo obbligo.

Come mai la Matematica fa parte di tutti i percorsi di studio ?

Si dice che la matematica

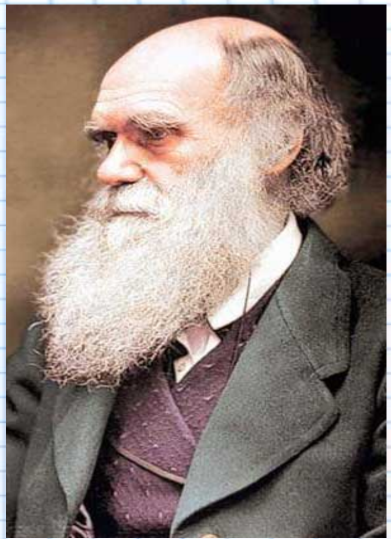
- aiuti ad avere un approccio oggettivo e logico ai problemi reali e alla loro soluzione

- produca la capacità di porsi domande su ciò che ci circonda

e che questi siano i requisiti principali per produrre l' "innovazione" di cui il nostro paese ha bisogno

D'altra parte anche C. Darwin nelle lettere della prima metà dell'800 dice

"... coloro che conoscono e comprendono i principi della matematica sembrano avere un senso senso per le cose della natura''



Una storia interessante può aiutarci a capire meglio cosa ci sia di vero in queste affermazioni . . .

Circa 70 anni fa **Max Delbruck (1906-1981)** un giovane fisico conquistato alla biologia era interessato a capire quale fosse

la funzione svolta dai geni nel processo vitale.


© Copyright California Institute of Technology. All rights reserved.
Commercial use or modification of this material is prohibited.

Per trovare risposte a questo interessante problema, pensava di potersi ispirare ai principi della Meccanica Quantistica, fondata pochi anni prima.

Prima di scoprire se e in che modo Delbruck abbia risolto
Il problema che si poneva, cerchiamo di capire

PERCHE' QUESTO ERA UN PROBLEMA INTERESSANTE

Intorno al 1860 erano state formulate le **LEGGI di MENDEL** che avevano stabilito che l'ereditarietà era dovuta ad "agenti specifici" (poi detti **geni**) trasmessi dai genitori ai propri figli

Nel 1869 lo svizzero **Friedrich Miescher** aveva inoltre individuato la molecola di DNA (acido desossi-ribonuocleico) e sin dai primi anni del '900 era noto che i cromosomi erano formati proprio da questa molecola. Tuttavia

negli anni '40 del '900 non ancora chiarito il rapporto il DNA e i geni

Nel 1901 l'olandese **Hugo De Vries** aveva proposto di attribuire l'enorme varietà osservabile nel vivente

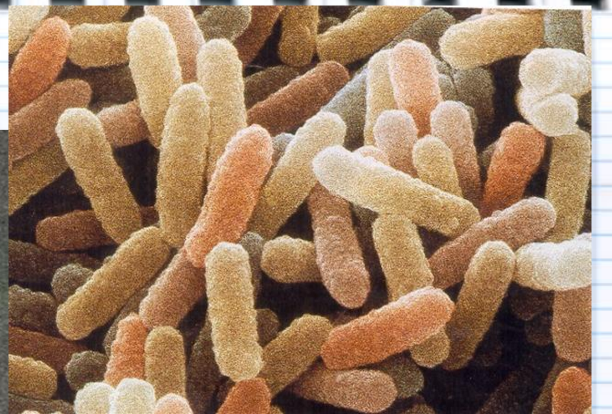
ad un cambiamento improvviso e discontinuo dei geni che chiamo'

"**mutazione**"

Un altro problema era all’epoca ancora irrisolto…

quello sulla possibilità di **unificazione delle teorie** sul mondo vivente: infatti si pensava che solo gli organismi superiori contenessero geni, mentre altri organismi più “semplici”, come i batteri, regolassero la loro riproduzione tramite le sole reazioni chimiche delle sostanze che li componevano.

Cromosomi umani



batteri

DELBRUCK PENSO' CHE, IN ANALOGIA CON QUANTO SI FACEVA IN FISICA, UN OPPORTUNO MODELLO MATEMATICO AVREBBE POTUTO AIUTARLO A TROVARE RISPOSTE AL SUO PROBLEMA.

CHE COSA E' UN MODELLO MATEMATICO ?

QUALI MODELLI MATEMATICI AVREBBE POTUTO USARE DELBRUCK PER DESCRIVERE IL SUO PROBLEMA ?

Un modello matematico di un fenomeno naturale è una descrizione, fatta nel linguaggio della matematica delle principali caratteristiche del fenomeno che si vuole studiare. Usando teoremi, dimostrazioni ecc., si possono trarre conclusioni teoriche sul fenomeno, che devono essere verificate tramite osservazioni

Un modello matematico è utile perché, se è corretto, ci permette di comprendere meglio come la Natura regola il fenomeno.

Un modello matematico, se corretto,
ci permette di fare previsioni
sullo svolgimento del fenomeno

A SCUOLA SI STUDIANO ESEMPI DI MODELLI MATEMATICI DI FENOMENI NATURALI ?

Un esempio di modello famoso è

LA LEGGE DI NEWTON $\boxed{ma = F}$

che descrive il movimento di tutti i corpi e permette anche di fare previsioni (del tipo "in quanto tempo la terra compie il suo giro intorno al sole" …)

Per capire **quale modello matematico** avrebbe potuto usare M.Delbruck, dobbiamo andare un po' indietro nel tempo . . .

… nel 1748 il grande matematico **EULERO**

(**Leonhard Euler 1707-1783**)

scrive un importante trattato matematico
"**Introductio in Analisin Infinitorum**"

In quest'opera Eulero studia, tra le altre cose, esponenziali e logaritmi, di cui illustra l'importanza con alcuni famosi esempi.
Quattro di questi esempi si occupano delle modalità di variazione nel tempo della numerosità di popolazioni umane:

È NATA LA DEMOGRAFIA,
insieme
AI PRIMI MODELLI MATEMATICI DI UN FENOMENO NATURALE

Per descrivere la variazione della numerosità di una popolazione al trascorrere degli anni, Eulero propone il seguente "modello matematico"

$$P(n) = P(n-1) + R\,P(n-1) = (1+R)\,P(n-1)$$

dove

$n=0,1,2,3,\ldots$ numera gli anni, le generazioni

$P(n)$ è la numerosità della popolazione all'anno n $(n=0,1,2,\ldots)$

R è una costante (positiva, negativa o nulla) che descrive cambiamento

Leggiamo : la numerosità **$P(n)$** della popolazione all'anno $n=1,2,\ldots$ si può calcolare come la numerosità della popolazione all'anno precedente (**$P(n-1)$**) **aumentata** (se $R>0$) o **diminuita** (se $R<0$) di una quantità che può essere espressa come multiplo o sottomultiplo della numerosità allo stesso anno

(Se la numerosità **non cambia** si pone $R=0$)

Il modello è molto semplice, ma coglie il “meccanismo fondamentale”:

- la numerosità di una popolazione varia nel tempo
- la variazione può essere espressa come una frazione del numero degli individui che la compongono perché è dovuta, principalmente, ad un certo numero di nascite e di decessi

ESEMPIO: supponiamo che, in un certo anno n, una popolazione sia composta da $P(n)=100$ individui e supponiamo che in quell’anno nascano 20 bambini e muoiano 8 anziani.

ma $20 = 100\,(1/5)$ $\quad 8 = 100\,(2/25)$

All’ anno successivo (n+1) si osserveranno

$P(n+1)= 100 + 100(1/5) – 100(2/25)= 100\,[1+ 1/5 -2/25] = 1.12 \times 100=112$ individui

$R=1/5-2/25=3/25=0.12$

Se, come nell'esempio precedente si ha $R>0$, (**$1+R>1$**)

la legge **prevede** che **$P(n+1)$** > **$P(n)$** (**la numerosità aumenta**)

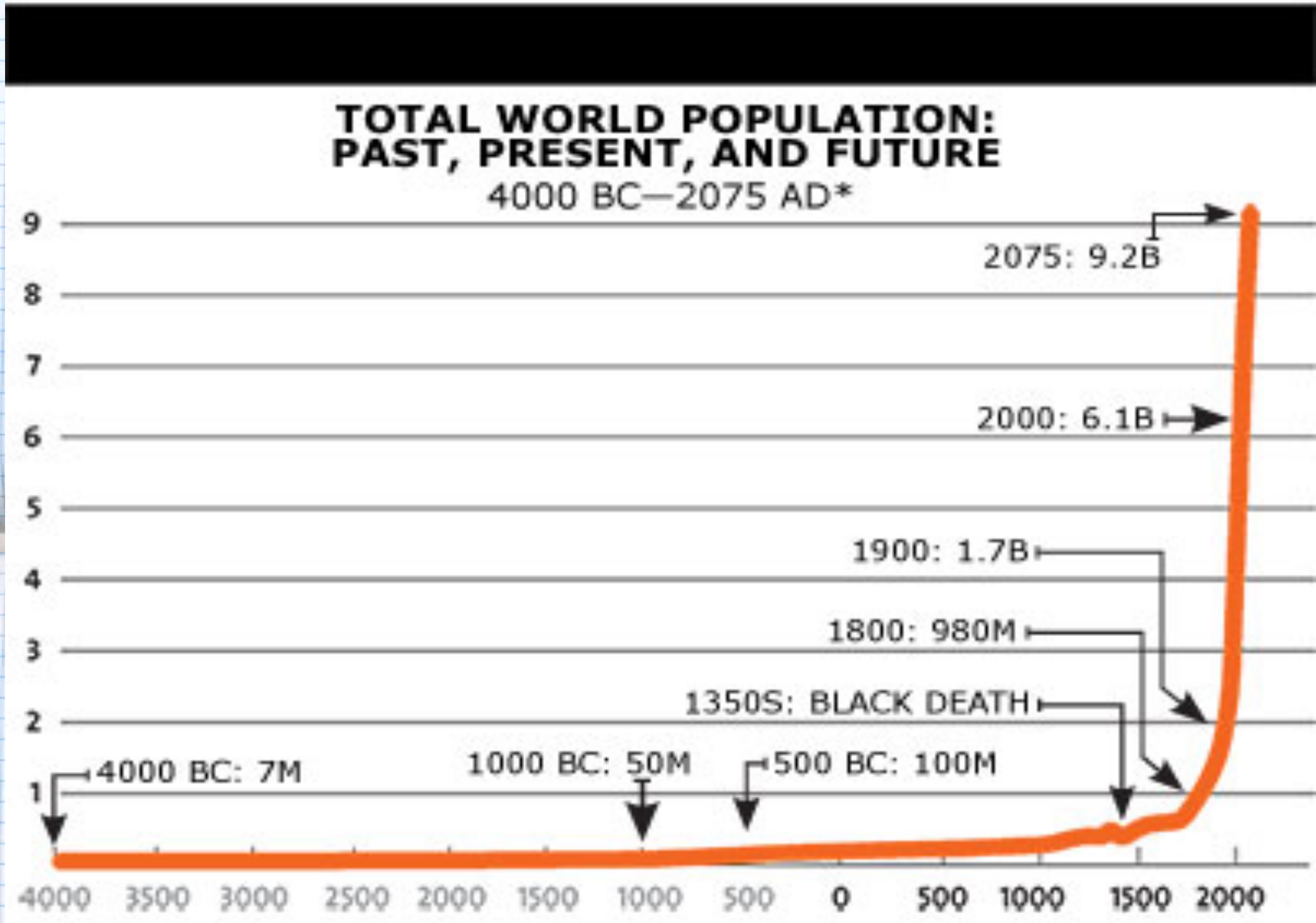
Ma si può anche prevedere il valore della numerosità a **qualunque tempo (n qualunque)**. Infatti se per tutte le generazioni fosse $1+R=1+0.12=1.12$ si avrebbe

$\mathbf{P(n+2)}=1.12\,P(n+1) = 1.12\text{x}\,(1.12\text{x}\,10^0) = 1.12^2 \text{ x } 100 = 1.2544\text{x } 100$

$\mathbf{P(n+3)}=1.12\,P(n+2) = 1.12 \text{ x } (1.12^2 \text{ x } 100)= 1.12^3 \text{ x } 100 = 1.405 \text{ x } 100$

… in generale $\boxed{\mathbf{P(n+k)} = 1.12^k \text{ x } 100}$ $k= 1,2,3,4, \ldots$

Si tratta dunque di calcolare **un esponenziale (1.12^k)** e, se $1+R > 1$,
si può **prevedere che P(n) cresce senza limiti**.



$1+R \approx 1.15$

DOMANDA. *E' ragionevole pensare che la numerosità di una popolazione umana vari come previsto da Eulero ?*

Eulero stesso tenta una risposta, partendo dalla seguente constatazione
"…dopo il diluvio universale dell'anno 2350 a.C., la terra e' stata ripopolata da 6 esseri umani (la Genesi ricorda che Noe' aveva 3 figli e ciascuno aveva 1 moglie). Dopo 10 anni si contavano 11 individui (quindi deve essere $r = 0{,}06$), quanti uomini c'era sulla terra dopo 300 anni dal diluvio?"

Il modello prevede che fosse $P(300)= (1.06)^{300} \times 6 \approx 221$ milioni !!

Questo numero enorme ad Eulero sembra però ragionevole visto che scrive

.. "questo risultato mostra quanto siano ridicole le obiezioni degli increduli che negano che tutta la terra possa essere stata ripopolata in un tempo così breve a partire da un uomo solo"

La legge proposta da Eulero viene riconsiderata nel 1798 dal demografo inglese

Thomas Malthus (1766-1834)

che specifica il significato della costante R ed esegue molte verifiche sulla sua validità

Per Malthus R va intesa come il "**tasso netto di variazione**" della popolazione cioè è **la differenza tra il tasso di natalità n e quello di mortalità m**

$$R = n - m$$

(R può essere positiva se $n > m$, negativa se $n < m$, nulla se $n = m$)

Le conclusioni che Malthus trae da questa legge sono molto famose :

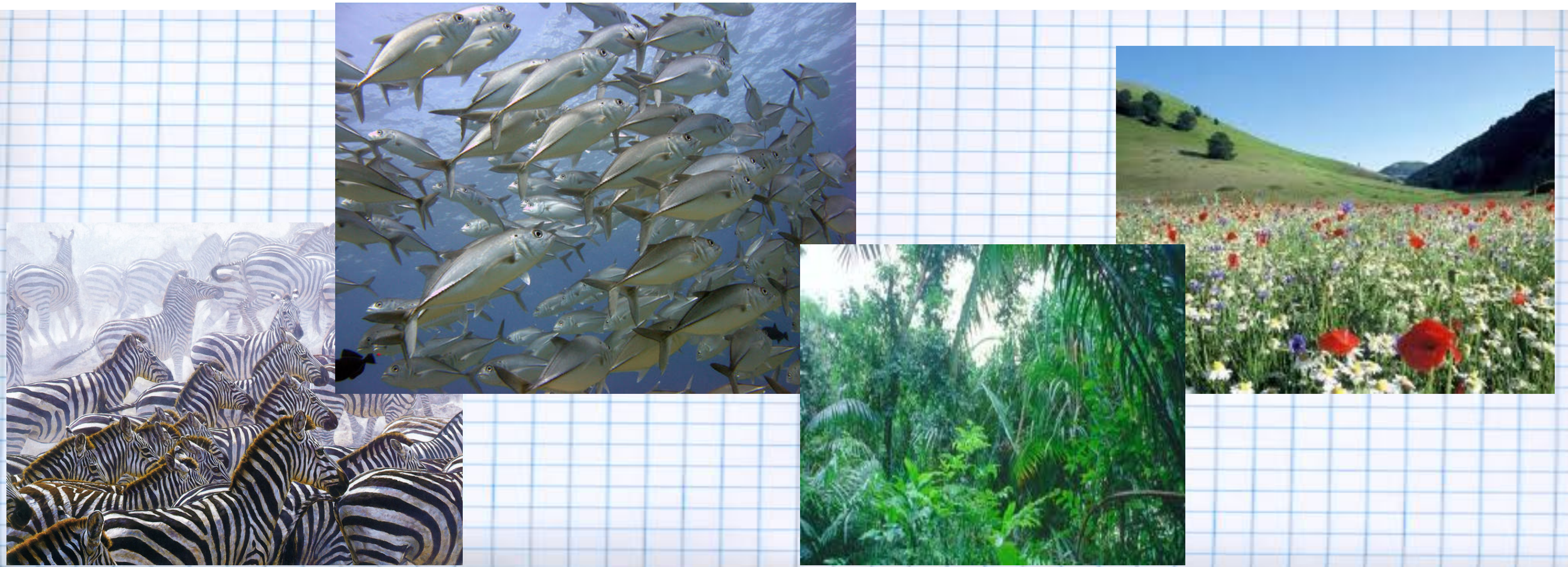
"Credo di poter fare due postulati. Primo, il cibo e' necessario per la sopravvivenza umana. Secondo, l'accoppiamento tra i sessi e' necessario e si manterrà tale nel tempo. Queste due leggi, da quando si ha una qualche conoscenza del genere umano, sembrano essere definitivamente stabilite come connesse alla nostra natura e, visto che fino ad oggi non sono state smentite, non abbiamo alcun diritto di credere che smetteranno di valere, a meno che un atto del potere divino, che ha creato tutto l'universo, non cambi lo stato presente, per il bene delle creature . . .

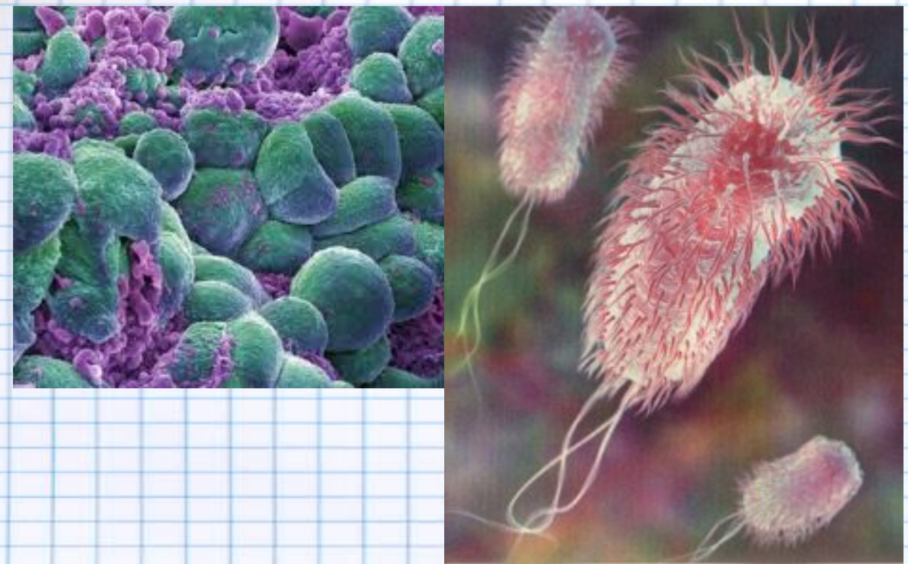
Assumendo che i miei postulati valgano, dico che il potere delle popolazioni e' enormemente più grande del potere della terra che produce sostentamento per l'uomo.
. . . Le popolazioni, senza controllo, crescono in modo esponenziale . . . e ciò genererà senza dubbio una cruenta lotta per la vita"

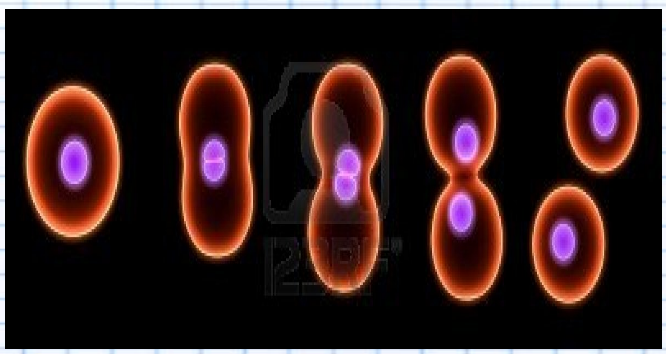
DOMANDA. *Solo il numero degli esseri umani cresce in accordo con il modello di Eulero / Malthus?*

Le sempre maggiori conoscenze scientifiche hanno evidenziato che :

se non sono perturbate, le numerosità di tutte le popolazioni viventi , cioè quelle che nascono, si riproducono e muoiono, crescono in accordo con la stessa legge

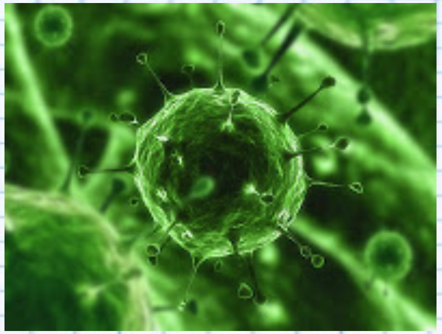






Per le cellule di laboratorio $1+R = 2 - m$

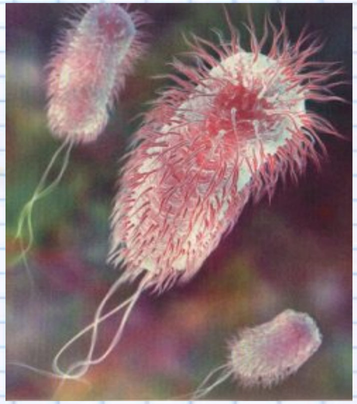
Torniamo a Max Delbruck . Cercando un organismo semplice che gli rivelasse come **si rinnovava la vita**, lo trovò nei laboratori americani del Calthec :



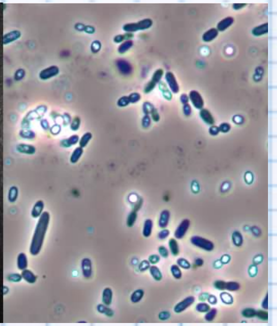
i batteriofagi (o fagi)

i   virus che attaccano e distruggono i batteri.

Con l'aiuto di un modello matematico, iniziò subito a studiare come variava la loro numerosità.



I batteri prescelti per l'esperimento erano della specie *Escherichia Coli*. Se un virus batteriofago veniva inserito in una coltura di batteri mantenuta a 37 gradi



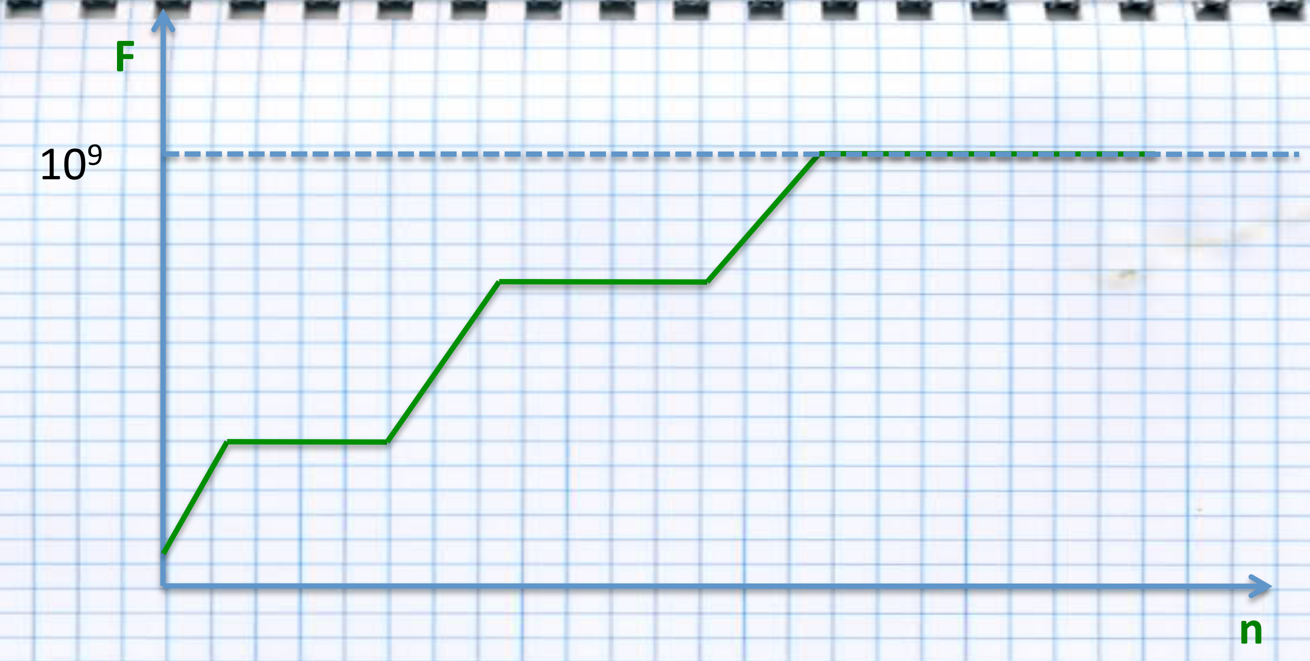
le osservazioni sperimentali mostravano che dopo 3 ore e mezza i batteri erano stati completamente distrutti e nella cultura erano presenti oltre **un miliardo** di particelle di fago!!

Per capire con quali modalità si fosse realizzata questa enorme e rapida crescita del fago, Delbruck modificò un pò il modello di Eulero/Malthus per tener conto del fatto che la popolazione di batteriofagi aumenta tanto più rapidamente quante più cellule batteriche sono presenti

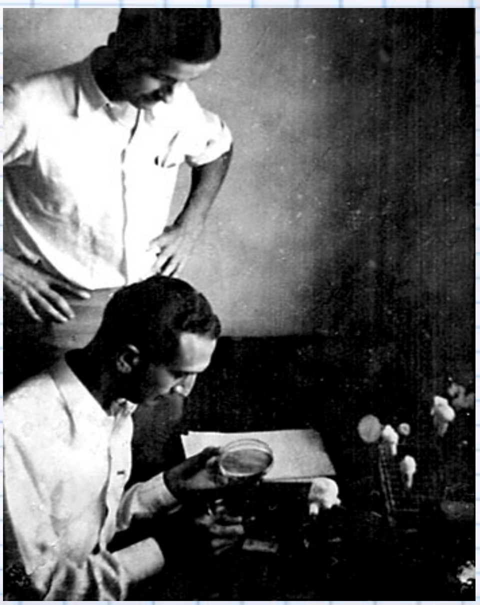
$$F(n)= [(1+R)\, B(n-1)]\, F(n-1)$$

F(n) = numero delle cellule batteriofaghe al tempo n

B(n) = numero delle cellule batteriche al tempo n



Nel 1940 Delbruck fu affiancato nelle sue ricerche da un medico italiano **Salvador Luria (1912-1991)**

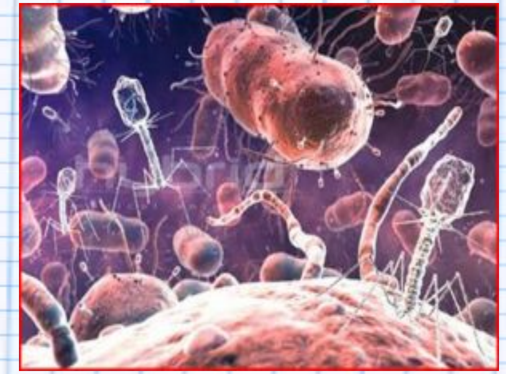


Insieme osservarono che se uno stesso batterio era infettato con due batteriofagi diversi si realizzava un "fenomeno di interferenza": uno dei due fagi impediva la replicazione dell'altro all'interno delle cellule batteriche.
Qual'era il meccanismo di riproduzione dei virus all'interno delle cellule batteriche?

Per osservare questo meccanismo in azione ci sarebbe stato bisogno di batteri che attaccati dal virus non ne fossero distrutti (**batteri resistenti al virus**)

Nuovi problemi. **Come si produceva nei batteri la resistenza al virus ?**

All’epoca si davano due risposte a questo problema:



- i batteri acquisivano resistenza in seguito all’attacco del virus

- alcuni batteri (pochi) possedevano resistenza al virus già prima dell’attacco del virus e questi erano gli unici in grado di sopravvivere all’attacco.

Nel secondo caso, la resistenza poteva essere solo il risultato di una

mutazione

sopravvenuta all’interno dei geni dei batteri. Di conseguenza

I BATTERI DOVEVANO ESSERE DOTATI DI GENI COME GLI ORGANISMI PIU’ COMPLESSI

Il modello matematico di Eulero/Malthus permise di comprendere quale delle due risposte fosse quella corretta.

Con considerazioni statistiche non è difficile prevedere che, nel caso in cui i batteri avessero acquisito resistenza solo **in seguito** al contatto con il virus, in una serie di colture il numero dei resistenti osservati dopo l'attacco avrebbe dovuto essere più o meno lo stesso in quasi tutte le culture
(**PICCOLE FLUTTUAZIONI DEL NUMERO DI RESISTENTI**)

Il modello di Eulero/Malthus prevede invece che, nel caso in cui la resistenza fosse stata acquisita **precedentemente** al contatto, il numero dei resistenti nelle diverse culture sarebbe risultato tanto più grande quanto più precocemente si fosse realizzata la prima mutazione (il numero dei batteri resistenti duplica ad ogni generazione)
(**GRANDI FLUTTUAZIONI DEL NUMERO DEI RESISTENTI**)

IN DEFINITIVA, utilizzando il modello di Eulero/Malthus, Luria e Delbruck riuscirono a prevedere il numero dei batteri resistenti che si sarebbero dovuti osservare nelle culture in entrambe le ipotesi.

Negli esperimenti il numero dei batteri resistenti osservato e quello previsto dal modello matematico nel caso di immunità acquisita precedentemente all'attacco del virus coincidevano quasi perfettamente!!

(CONCLUSIONE: i batteri dovevano essere dotati di geni, visto che si era realizzata la mutazione all'immunità)

QUESTO IMPORTANTE ESPERIMENTO, CHE PROVA CHE ANCHE GLI ORGANISMI PIU' SEMPLICI SONO DOTATI DI DNA, E' NOTO COME

"IL TEST DI FLUTTUAZIONE"

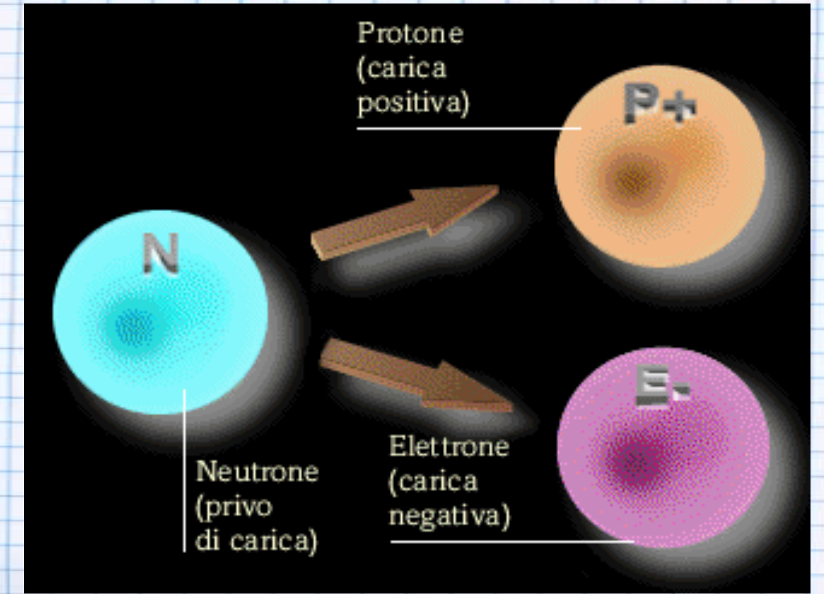
IL TEST APRE LA STRADA ALLO STUDIO GENETICO DEI MICRORGANISMI E MOSTRA CHE TUTTI GLI ORGANISMI VIVENTI DAI PIU' SEMPLICI (I BATTERI) AI PIU' COMPLESSI (ANIMALI, UOMINI. . .) EVOLVONO SECONDO LO STESSO SCHEMA

Tuttavia questo importante esperimento non risolveva il problema di Delbruck sulle modalità con cui si rinnovava la vita.

La risposta a questa questione, per quel che riguarda i batteri, fu trovata nel 1952 da **Alfred Hershey** e **Martha Chase** in un esperimento in cui **la radioattività** gioca un ruolo importante.

La radioattività, o decadimento radioattivo, è un insieme di processi spontanei, più o meno veloci, (la cosiddetta ''catena di decadimento") attraverso i quali alcuni nuclei atomici instabili (radioattivi) si dividono producendo nuove particelle (in particolare se il decadimento e' di "tipo beta" un neutrone può trasformarsi in un protone e un elettrone) fino al raggiungimento di una condizione di stabilità

I processi avvengono in un certo tempo, detto ''tempo di decadimento proprio'' della sostanza



Un aspetto interessante è che

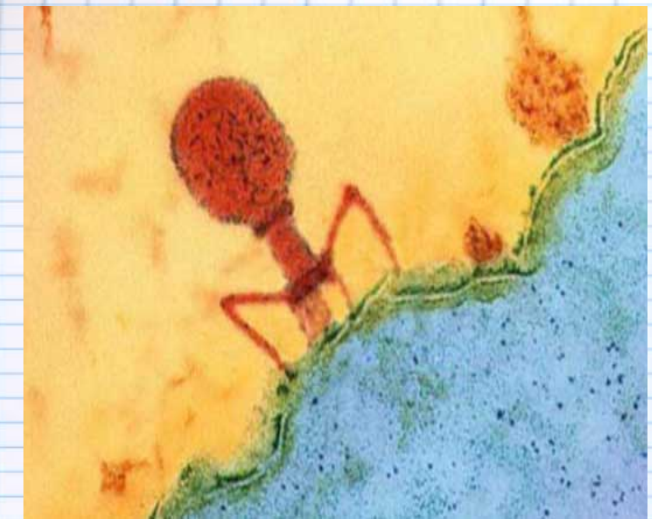
il modello matematico di Eulero/Malthus descrive i fenomeni radioattivi

Per descrivere questo **processo di divisione dei nuclei** si usa il modello

$$M(T)= \frac{1}{2} M(T - 1) \qquad (1+R=1/2)$$

dove **M(T)** è la massa della particella e **T** è il tempo di dimezzamento
(QUALCHE VALORIE DI T:
per l'isotopo del fosforo 32 (^{32}P), il tempo di decadimento è di circa 14 giorni
per l'isotopo dello zolfo 35 (^{35}S) il tempo di decadimento è di circa 87 giorni
per l'isotopo del carbonio 14 (^{14}C) il tempo di decadimento è di 8267 anni)

Nell’esperimento di **Alfred Hershey** e **Martha Chase** l’involucro dei fagi, composto da proteine, veniva “marcato” con lo zolfo 35, mentre il DNA dei batteri veniva “marcato” con fosforo 32.
Il modello del decadimento radioattivo permetteva di seguire il destino dei fagi marcati e quindi visibili, all’interno dei batteri.



Gli esperimenti evidenziarono che nella discendenza dei fagi radioattivi fu ritrovato meno dell’1% dello zolfo radioattivo ma più del 30% del fosforo:

per la riproduzione della vita dei fagi il DNA risultava dunque l’elemento fondamentale

Nel 1969 DELBRUCK HERSHEY e LURIA hanno ricevuto IL PREMIO NOBEL (in medicina) per l'insieme delle loro ricerche sui meccanismi di replicazione e la struttura genetica dei virus

Max Delbrück (1906 - 1981)

Alfred D. Hershey (1908 - 1997)

Salvador E. Luria (1921 - 1991)

Questa storia mostra che il cammino della scienza è complesso, ma anche ricco di sfide entusiasmanti.

Le sfide si possono vincere solo se si è determinati, aperti, curiosi, capaci di superare gli steccati, aprendosi alle esplorazione e alle connessioni inattese: la matematica può essere una di queste scoperte e può aiutarci a comprendere meglio l'universo che ci circonda

"non accontentarti dell'orizzonte, cerca l'infinito"

Jim Morrison