

Valeriano Comincioli

BIOMATEMATICA

**Interazioni fra le scienze della vita
e la matematica**



Università degli Studi di Pavia

Valeriano Comincioli

*Professore ordinario di Analisi Numerica
Docente di Biomatemática*

Università degli Studi di Pavia

*dedicato a Sofia e Lucrezia e alla loro mamma
e in memoria dell'amico Pierfrancesco*



seconda edizione © 2004

Metodi e Modelli Numerici e Probabilistici per
Problemi Differenziali.

F.A.R. Fondo d'Ateneo per la Ricerca.
Università degli Studi di Pavia

I diritti di traduzione, di riproduzione, di memorizzazione elettronica e di adattamento totale e parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i paesi.

Realizzazione a cura dell'Autore mediante \LaTeX

Come forth into the light of things,
Let nature be your teacher.
(W. Wordsworth)

Introduzione

Con un'immagine, assai suggestiva, è stato detto: *Mathematics is the 'lens through which to view the universe'*.

Queste note, motivate dalla necessità di fornire materiale di riferimento ai miei studenti di Biomatematca, hanno la presunzione di voler fornire un'ulteriore giustificazione a tale affermazione.

L'*universo* considerato è quello del *vivente*, ossia l'oggetto di studio delle scienze ambientali, biologiche, biochimiche, mediche, eccetera.

In tali contesti, la matematica è da sempre considerata un valido strumento per quantificare e razionalizzare nozioni e ipotesi formulate sulla base di osservazioni sperimentali.

Da alcuni anni, comunque, anche nello studio del vivente, come peraltro da sempre nel campo della fisica e dell'ingegneria, si assiste ad un utilizzo di tipo nuovo dello strumento matematico.

Attraverso la costruzione di *modelli*, la matematica, pur mantenendo le sue funzioni tradizionali, va assumendo sempre più anche le caratteristiche di uno *strumento investigativo*.

Schematicamente, il fenomeno reale che si vuole indagare viene rappresentato da quantità tipiche della matematica: funzioni, equazioni. . . , che vengono relazionate tra di loro sulla base delle nozioni e ipotesi biologiche, chimiche. . . , note per tale fenomeno.

In questa maniera la realtà *diventa* un *modello matematico*, con il (possibile) vantaggio di utilizzare, per continuare l'indagine, gli strumenti astratti della matematica.

Mentre lo studio e la risoluzione del modello matematico sono di competenza del 'matematico di professione', la costruzione e l'interpretazione dei risultati ottenuti *devono* essere il risultato di un'*interazione* tra matematico e 'specialista' (chimico, biochimico, medico. . .) del mondo reale.

L'utilizzo della matematica come strumento di indagine è un tipico esempio di indagine *multidisciplinare*.

Lo scopo principale di queste note è quello di mostrare che tale lavoro di collaborazione tra cultori di discipline diverse può essere di vantaggio sia per il *matematico*, che può trovare nuovi campi affascinanti e stimolanti per le sue ricerche, che per l'*applicativo*, che può scoprire che la matematica, oltre che un *alfabeto scientifico*, è un interessante strumento di indagine.

E' inutile dire che il contenuto delle note è ben lungi dall'esaurire tutte le possibili interazioni tra la matematica e le scienze del vivente. Si è fatta una scelta, cercando di ottemperare a diverse esigenze. In particolare, sono state favorite alcune delle applicazioni più recenti e quelle che prospettano, allo stato attuale della ricerca, problematiche matematiche più interessanti e/o possibilità di collaborazione interdisciplinare più promettenti.

Nel primo capitolo vengono analizzati alcuni algoritmi di ottimizzazione, classificazione, riconoscimento di pattern, modellizzazione... , che traggono diretta ispirazione dalla natura: genetica (*sistemi evolutivi*, in particolare algoritmi genetici), fisiologia (*reti neurali*, modelli del cervello, *sistemi immunitari artificiali*, modelli del sistema immunitario), fisica dei materiali (*simulated annealing*), comportamento di particolari popolazioni (*ant computer*). Tali algoritmi hanno un particolare interesse nel trattamento dei problemi di carattere combinatorio, e quindi di grande complessità computazionale, per i quali gli algoritmi deterministici di tipo hill-climbing e anche gli algoritmi di impostazione stocastica in forma classica sembrano inadeguati. Tra le applicazioni più recenti vi è in particolare lo studio della struttura tridimensionale delle proteine (*protein folding problem*), analizzato nel Capitolo 3. Il capitolo si conclude con un'idea suggestiva: utilizzare la natura come mezzo di calcolo. Una significativa realizzazione di tale idea è alla base dei *DNA computer*, che utilizzano il DNA come 'memoria' e le biotecnologie come 'operatori'.

Tra tutte le scienze biologiche, la *fisiologia* è sicuramente quella per la quale la matematica ha giocato un ruolo più importante, anche se, per vari motivi, i rapporti tra la matematica e la fisiologia non sono tuttora facili. L'obiettivo del secondo capitolo è di fornire un contributo, mediante lo studio di alcuni importanti sistemi fisiologici, a mostrare che *times are changing*, cercando di rendere, con un'opportuna impostazione, i problemi interessanti sia ad un matematico che ad un fisiologo.

Oggetto del terzo capitolo sono le interazioni tra la *matematica* e la *biologia molecolare*. La biologia molecolare rappresenta una delle maggiori sintesi intellettuali del ventesimo secolo. Nata dalla fusione delle due discipline tradizionali della genetica e della biochimica, è diventata uno strumento di indagine, in grado, virtualmente, di affrontare e risolvere i maggiori problemi della biologia e della medicina. Inoltre, ha dato origine a un insieme di tecniche estremamente efficaci sia nella ricerca di base che nella ingegneria biologica. La disponibilità di tali tecniche ha permesso ai biologi molecolari di assemblare una grande quantità di dati riguardanti la struttura e la funzione dei geni e delle proteine, rendendo possibile l'impresa di una catalogazione virtuale di tutti i geni e di tutte le strutture delle proteine di base, nonché della loro funzionalità. In questa impresa la matematica e la 'computer science' hanno assunto un ruolo sempre più importante: nell'*organizzazione*, *interpretazione* e *programmazione* delle informazioni sperimentali. In particolare, la matematica è destinata ad avere nella biologia un ruolo analogo a quello che ha avuto nel passato, anche se in forme differenti, per lo sviluppo della fisica e delle applicazioni di tipo ingegneristico.

Il quarto capitolo fornisce un'introduzione elementare alla teoria matematica del controllo ottimo (*optimal control theory*, *dynamic optimization*). Tale teoria, che affonda le proprie radici nel *calcolo delle variazioni* (minimizzazione di funzionali), è, da tempo, alla base di tecnologie importanti e ben note nel campo dell'ingegneria. Più recenti, invece, sono le sue applicazioni nel campo della biologia. In maniera sommaria, i contributi principali della teoria riguardano l'interpretazione del comportamento dei sistemi fisiologici che si autoregolano (*omeostasi*), la programmazione ottimale di terapie, il controllo della diffusione di malattie, il controllo

ottimale delle risorse. . . . Alcune di tali applicazioni vengono illustrate come esemplificazione dei risultati matematici.

I recenti progressi nella *tecnologia delle immagini*: computed tomography, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, ultrasonics, electrical source imaging, electrical impedance tomography, magnetic source imaging, medical optical imaging, permettono la valutazione dei processi biologici e degli eventi nel momento stesso in cui essi avvengono in ‘vivo’. Tali innovazioni, pur basate su principi fisici differenti, hanno come comune filo conduttore il paradigma della ricostruzione da misure indirette. Il passaggio dalle immagini ‘misurate’ alle quantità di interesse è un *problema inverso* che può essere affrontato mediante opportune tecniche matematiche. Con lo sviluppo della tomografia computerizzata, nei primi anni ’70, la matematica è diventata parte integrante nello studio delle immagini biomediche dinamiche fornendo il supporto necessario, con metodi numerici e algoritmi, per un utilizzo affidabile delle varie tecniche. Nella prima parte del quinto capitolo si evidenziano, per alcune delle più note tecniche di immagini, i corrispondenti contributi, attuali o ‘desiderati’, della matematica. Si tratta di argomenti in larga parte ancora oggetto di ricerca, ma sicuramente di estremo interesse sia pratico che teorico. La seconda parte è dedicata all’introduzione delle *Wavelet*, una tecnica matematica ‘innovativa’, alternativa e/o complementare alla classica analisi di Fourier.

La bellezza delle *forme in natura* e la varietà delle configurazioni (shapes), strutture, modelli (patterns) degli esseri viventi sono, oltre che fonte continua di ammirazione e di meraviglia, oggetto e stimolo per interessanti indagini scientifiche. Una panoramica di tali ricerche è contenuta nel sesto capitolo.

I problemi considerati sono inquadrati, per quanto possibile, nel loro contesto biologico, chimico, fisiologico, nella convinzione che lo studio della realtà sia un passo fondamentale, non solo per la costruzione del modello, ma anche per la sua soluzione e la sua interpretazione.

Alcune tecniche matematiche di frequente riferimento sono raccolte per comodità nelle Appendici.

Altre applicazioni, più ‘tradizionali’, quali lo *studio delle popolazioni*, la *teoria dei compartimenti*, l'*ecologia matematica*, i *problemi di genetica* e l’uso di *modelli stocastici*, sono state analizzate nei libri [241], [242], dei quali le presenti note possono essere considerate dei complementi.

Un’ampia bibliografia e l’indicazione di numerosi link alla rete Internet possono essere di aiuto sia ad un approfondimento delle questioni considerate che ad un ampliamento del campo di applicazioni.

If you do believe that a vital field of science is a rich source of mathematical problems, then the field of the biosciences is for you. Furthermore, it is the last frontier.

The field of physics will never be completely worked out, but the returns these days seem marginal compared to the money and manpower expended.

However, the field of biology is so rich and complex that one cannot visualize its being exhausted any time in the next hundred or two hundred years. . .

Thus the conclusion we reach is that. . . research in the biomedical domain is the activity for the young mathematician. He will be delving in areas replete with hundreds of new and fascinating problems of both interest and importance, where almost no mathematicians have ever set foot before. . . It is sad to see brilliant young people scrambling after crumbs when banquet tables are waiting in the mathematical biosciences.

R. Bellman *Some Vistas of Modern Mathematics*. Univ. of Kentucky Press, Lexington, 1968.

. . . * . . .

Even while recognizing the value of mathematical models, an overemphasis is dangerous. Mathematical models appear to have a particular faddish appeal, especially to some young researchers, but science is never developed from fads alone. One must not become enamored of mathematical models; there is no mystique associated with them. Mathematics must be considered as tool rather than sources of knowledge, tool that is effective but nonetheless dangerous if misused.

A. Okubo *Diffusion and Ecological Problems: Mathematical Models*, 1980.

. . . * . . .

It may seem easy to sit down and create mathematical models for anything because (with some perseverance) the rules of mathematics can be learnt. It is harder to make sure that mathematics makes sense. And this cannot be learnt, for it is not taught at the university. Mathematical expressions are in themselves purely imaginary constructs which need the strong cement of some delicate description-and-interpretation mechanism to make a habitable building. To bridge the gap between mathematics and experience is a truly hard job.

G. Kamps

. . . * . . .

Roughly speaking, a model is a peculiar blend of fact and fantasy, of truth, half-truth and falsehood. In some way a model may be reliable, in other ways only helpful and at times and in some respects thoroughly misleading. The fashionable dogma that hypothetical schemes can be tested in their totality in some absolute sense, is hardly conducive to creative thinking.

It is indeed, just as great a mistake to take the imperfections of our models too seriously as it is to ignore them altogether. . .

John Skellam *The formulation and Interpretation of Mathematical Models of Diffusionary Processes in Biology*, 1973.

. . . * . . .

Mathematics has always benefited from its involvement with developing sciences. Each successive interaction revitalises and enhances the field. Biomedical science is clearly the premier science of the foreseeable future. . . if mathematicians do not become involved in the biosciences they will simply not be a part of what are likely to be the most important and exciting scientific discoveries of all time.

Mathematical biology is a fast growing, well recognised, subject and is the most exciting modern application of mathematics. The increasing use of mathematics in biology is inevitable as biology becomes more quantitative. The complexity of the biological sciences makes interdisciplinary involvement essential. For the mathematician, biology opens up new and exciting branches while for the biologist mathematical modelling offers another research tool commensurate with a new powerful laboratory technique.

James D. Murray *Mathematical Biology*

. . . * . . .

Simplification in mathematical modeling is both a blessing and a curse. The curse is the partial loss of predictive power that comes from whatever lack of correspondence there may be between the model and the real world. The blessing is the insight that comes from the process of pruning away unnecessary detail and leaving behind only what is essential.

F.C. Hoppensteadt, C.S. Peskin

Indice

Introduzione	iii
1 Suggerimenti dalla natura	1
1.1 Algoritmi genetici	2
1.1.1 Esempio introduttivo	4
1.1.2 Esempio illustrativo	12
1.1.3 Convergenza	13
1.1.4 Applicazioni	17
Applicazioni storiche	17
Applicazioni attuali	18
1.2 Algoritmi simulated annealing	21
1.2.1 Una implementazione dell'algoritmo	23
1.2.2 Alcune applicazioni	26
1.3 Ant computers	29
1.3.1 Ant system	30
1.3.2 Algoritmi Ant-density e Ant-quantity	31
1.3.3 Algoritmo Ant-cycle	33
1.4 Neural networks: modelli del cervello	34
1.4.1 Considerazioni introduttive	35
1.4.2 Elementi di base	36
Processing units	37
Connessioni tra unità	37
Activation e output rules	38
Network topologies	39
1.4.3 Training delle neural networks	39
Paradigmi di learning	39
1.4.4 Perceptron e Adaline	40
Regola perceptron e teorema di convergenza	42
Adaline	44
La 'delta rule'	44
1.4.5 Back-Propagation	45
'Multi-layer feed-forward networks'	46
La 'delta rule' generalizzata	46
1.4.6 Un esempio di applicazione	48

Algoritmi più efficienti	50
1.4.7 Recurrent Networks	51
Hopfield network	51
1.4.8 Self-Organising Networks	53
1.5 Artificial Immune Systems: modelli del sistema immunitario	55
1.5.1 Introduzione al sistema immunitario	56
Una breve storia	56
Struttura del sistema immunitario	57
Tipi di cellule del sistema immunitario	58
Funzionamento del sistema immunitario	61
1.5.2 Immune Engineering	62
Alcune applicazioni	64
1.6 Calcolo mediante il DNA. Introduzione alla matematica biologica	68
1.6.1 DNA e proteine	70
1.6.2 Processi di manipolazione del DNA	71
1.6.3 Esperimento di Adleman	73
1.6.4 Esperimento di Lipton	76
1.6.5 Commenti	77
Memorie associative	78
Crittografia, breaking DES	79
Errori	79
2 Fisiologia matematica	81
2.1 Contrazione muscolare	83
2.1.1 Elementi di Fisiologia	86
Notizie storiche	88
Teoria dei cross bridges	89
2.1.2 Un modello matematico della contrazione muscolare	92
Modello reologico di Hill	93
Approssimazione numerica	98
Validazione del modello	98
2.1.3 Alcune varianti	99
2.2 Neurofisiologia	101
2.2.1 Anatomia delle cellule nervose	107
2.2.2 Fenomeni elettrici nelle cellule nervose	108
2.2.3 Cable equation	113
2.2.4 Conduzione nei dendriti	115
2.2.5 Modello a più dendriti	118
2.2.6 Modello di Hodgkin e Huxley per la generazione del potenziale d'azione	120
Correnti ioniche	122
Osservazione conclusiva	124
2.3 Sistema visivo	135
2.3.1 Elementi di anatomia	136
2.3.2 Interazioni fra fotoricettori e cellule orizzontali	141
Inibizione laterale: un modello qualitativo	141

	Inibizione laterale: un modello quantitativo	144
2.3.3	Riflesso pupillare alla luce	146
2.3.4	Dinamica dell'occhio umano	148
2.4	Sistema uditivo	152
2.4.1	Elementi di anatomia e fisiologia	156
2.4.2	Identificazione del suono: 'frequency tuning'	158
	Meccanica della coclea e 'Place Theory'	162
2.4.3	Modelli della coclea	163
2.5	Sistema osseo e cartilagineo	166
2.5.1	Processo di remodeling	168
2.5.2	Modello di funzionamento della cartilagine	170
2.6	Fisiologia renale	171
2.6.1	Nozioni introduttive di anatomia funzionale	172
2.6.2	Il glomerulo. Modello matematico	173
2.6.3	Apparato iuxtglomerulare. Controllo feedback	176
2.6.4	Meccanismo di controcorrente	179
2.7	Sistema respiratorio	180
2.7.1	Elementi di fisiologia funzionale	180
2.7.2	Scambio di gas alveolo-capillare	184
2.7.3	Cenno ad altre problematiche	187
2.8	Biofluidodinamica	189
2.8.1	Sistema circolatorio	191
2.8.2	Introduzione storica	193
2.8.3	Flusso laminare in un canale e in un tubo circolare	194
2.8.4	Flusso del sangue in un tubo cilindrico	200
2.8.5	Applicazioni della formula di Poiseuille: configurazione ottimale della biforcazione dei vasi sanguigni	202
2.8.6	Flusso laminare stazionario in un tubo elastico	205
2.8.7	Propagazione di onde nei vasi sanguigni	209
	Tubo elastico con pareti sottili	213
	Propagazione non lineare di onde	213
2.8.8	Alcune conclusioni	214
2.8.9	Meccanica del nuoto e del volo	216
	Breve introduzione	218
3	Segreti della vita	219
3.1	Problema protein folding	220
3.1.1	Struttura chimica di una proteina	223
3.1.2	Parametrizzazione della struttura di una proteina	229
3.1.3	Meccanica molecolare	232
	Limite a bassa temperatura	234
3.1.4	Approssimazione armonica	236
	Scale temporali	237
3.1.5	Modellizzazione del potenziale	238
	Stima dei parametri	239

3.1.6	Ottimizzazione globale	240
3.1.7	Threading	241
3.1.8	Lattice models	241
3.1.9	Conclusione	244
3.2	Analisi di sequenze biologiche	245
3.2.1	Introduzione alla sequence similarity	246
	Motivazione biologica per studiare la sequence similarity	246
	Il problema dell'allineamento delle stringhe	248
	Un primo algoritmo per l'allineamento ottimale	249
3.2.2	Allineamento ottimale mediante la programmazione dinamica	250
	Analisi della complessità	252
3.2.3	Similarity locale	252
3.2.4	Allineamento locale e programmazione dinamica	253
	Complessità computazionale	255
3.2.5	Allineamento di più sequenze	255
	Formulazione del problema 'multiple string alignment'	256
	Calcolo di un allineamento multiplo ottimale mediante la programmazione dinamica	257
	Un algoritmo approssimato per il calcolo di un allineamento multiplo	258
	Analisi dell'errore	259
3.2.6	Identificazione di regioni funzionali in sequenze biologiche	260
	Test per i siti	260
	Ricerca di instances di un sito incognito	263
	Conclusione	263
3.3	Avvolgimento della doppia elica	264
3.3.1	Geometria e topologia del DNA: linking, twisting, e writhing	266
3.3.2	Applicazioni e estensioni	271
4	Sistemi di controllo in biologia	274
4.1	Modelli introduttivi	275
4.2	Formulazione di un problema di controllo	286
4.2.1	Forme diverse di un controllo ottimo	288
4.3	Metodo della programmazione dinamica	292
4.3.1	Principio di ottimalità	293
4.3.2	Programmazione dinamica nel caso continuo	300
4.4	Principio del minimo di Pontryagin	306
4.4.1	Problemi di controllo discreti	312
4.4.2	Problemi di controllo continui	315
4.4.3	Metodi numerici	322
4.4.4	Programmazione dinamica e principio del minimo	323
4.4.5	Legame con il calcolo delle variazioni	324
4.4.6	Applicazioni; modelli matematici	326
4.5	Identificazione di parametri	340
4.5.1	Equazioni di sensitività	341
4.5.2	Metodo basato sulla teoria dei controlli	341

5	Tecniche innovative di immagini in biomedicina	347
5.1	Tomografia computerizzata (CT, CAT)	349
5.1.1	Immagini a Raggi-X	349
5.1.2	Tomografia computerizzata a trasmissione	352
5.1.3	Aspetti matematici	352
	Modello in presenza di scatter	354
5.2	Tomografia ad emissione: SPECT, PET	355
5.2.1	Aspetti matematici	356
5.3	Risonanza magnetica	358
5.3.1	Aspetti matematici	361
5.4	Tomografia ottica (MOI)	362
5.4.1	Aspetti matematici	364
5.5	Altre tecniche	365
5.6	Problema inverso	369
5.6.1	Studio astratto del problema inverso	370
5.6.2	Problemi sovradeterminati; minimi quadrati	377
5.6.3	Metodo di Tikhonov	379
5.6.4	Formulazione variazionale	381
5.7	Opportunità di ricerca	382
5.8	Wavelet in medicina e biologia	383
5.8.1	Dall'analisi di Fourier all'analisi wavelet	390
5.8.2	Le wavelets di Haar	397
	Fast Haar transform	400
	Funzioni di Haar a più variabili	402
5.8.3	Trasformata di Fourier	402
	Convoluzione e trasformata di Fourier	405
	Trasformata di Fourier di funzioni di quadrato sommabile	406
5.8.4	Trasformata wavelet e analisi tempo-frequenza	407
5.8.5	Formule di inversione	411
5.8.6	Costruzione di wavelets	414
	Analisi multirisoluzione	415
	Costruzione di wavelet ortogonali	416
	Wavelet biortogonali	424
5.8.7	Fast wavelet transform (FWT)	425
	Algoritmo di decomposizione	426
	Algoritmo di ricostruzione	427
5.8.8	Applicazioni delle wavelets	428
5.8.9	Denoising di immagini con wavelet	429
5.8.10	Compressione di immagini	433
6	Forme e modelli nei sistemi biologici	436
6.1	Fillotassi	440
6.1.1	Numeri di Fibonacci e sezione aurea	443
	Proprietà elementari dei numeri di Fibonacci e sezione aurea	444
	Formula di Binet	446

6.2	Modellizzazione frattale	449
6.2.1	Un modo nuovo di guardare alle forme	455
6.2.2	La matematica dei frattali	458
6.2.3	Sistemi dinamici caotici	461
	Metodo di Newton-Raphson	465
6.2.4	Sistemi dinamici discreti	466
6.2.5	Diffusion Limited Aggregation models	470
6.2.6	Automi cellulari	471
6.2.7	Lindenmayer grammar	473
6.2.8	Iterated Function Systems	477
6.3	Morfogenesi	480
6.3.1	Meccanismo di reazione diffusione	481
	Spiegazione intuitiva	482
	Estensioni e commenti	485
A	Meccanica dei continui	489
A.1	Equazioni costitutive dei materiali	489
A.1.1	Stress	490
A.1.2	Strain	493
	Descrizione matematica della deformazione	495
A.1.3	Strain rate	498
A.1.4	Equazioni costitutive	498
	Fluido non viscoso	499
	Fluido viscoso Newtoniano	499
	Solidi elastici di tipo Hooke	501
A.1.5	Effetto della temperatura	502
A.1.6	Viscoelasticità	503
A.1.7	Elasticità non lineare	506
A.1.8	Altri tipi di materiali	507
A.2	Equazioni di campo	510
A.2.1	Conservazione di massa e momento	510
	Equazione di continuità	511
	Equazione di moto	512
	Bilancio di energia	513
A.2.2	Equazione di Navier-Stokes	515
A.2.3	Equazione di Navier per un solido elastico Hookeano	517
A.2.4	Equazioni fondamentali della dinamica del sangue	518
A.2.5	Numero di Reynolds	520
A.2.6	Flusso irrotazionale	522
A.2.7	Fluido comprimibile non viscoso	522
A.2.8	Coordinate polari cilindriche	524

B	Fenomeni di diffusione-reazione non lineari	526
B.1	Equazione della diffusione	526
B.1.1	Alcune implicazioni dell'equazione della diffusione	529
B.1.2	Chemiotassi	530
	Galvanotassi	533
B.2	Diffusione e convezione	533
B.2.1	Modelli di convezione-diffusione per la biodiffusione	534
B.3	Processi di diffusione-reazione	536
B.3.1	Equazione di Fisher	536
B.3.2	Modello di formazione di biobarriere	539
C	Reazioni biochimiche	542
C.1	Cinetica chimica; legge di massa azione	543
C.2	Stabilità dei sistemi differenziali del primo ordine	546
C.2.1	Autovalori reali	551
C.2.2	Autovalori complessi	552
C.2.3	Comportamento globale a partire dall'informazione locale	553
C.2.4	Oscillazioni in sistemi chimici	556
C.3	Cinetica enzimatica	559
	Ipotesi di stato pseudo-stazionario	562
C.4	Glicolisi; comportamento oscillatorio	566
	Glossario	573
	Bibliografia	597
	Indice analitico	637



Figura 1: 'flower clock' introdotto da Carl von Linné (nome latino: Carolus Linnaeus) in *Philosophica botanica* (1751) e basato sull'osservazione di quando i petali di varie specie di piante si aprono e si chiudono.

Capitolo 1

Suggerimenti dalla natura

In questo capitolo vengono analizzati alcuni algoritmi (di ottimizzazione, classificazione, riconoscimento di pattern, modellizzazione, . . .) che traggono diretta ispirazione dalla natura¹: genetica (*sistemi evolutivi*, in particolare algoritmi genetici), fisiologia (*reti neurali*, modelli del cervello, *sistemi immunitari artificiali*, modelli del sistema immunitario), fisica dei materiali (*simulated annealing*), comportamento di particolari popolazioni (*ant computer*).

In maniera approssimativa, si può dire che l'interesse applicativo di tali metodi inizia dove finisce quello degli algoritmi più tradizionali, ossia per il trattamento di quei problemi (in particolare di carattere combinatorio, e quindi di grande complessità computazionale), per i quali gli algoritmi deterministici di tipo hill-climbing e anche gli algoritmi di impostazione stocastica in forma classica sembrano inadeguati.

Tra le applicazioni più recenti vi è in particolare (cfr. Capitolo 3) lo studio della struttura tridimensionale delle proteine ("protein folding problem"), ma altre applicazioni importanti si hanno in altri campi, quali ad esempio i problemi di controllo, lo studio delle immagini, il riconoscimento di forme,

Il capitolo si conclude con un'idea "suggestiva": utilizzare la natura come mezzo di calcolo. Una significativa realizzazione di tale idea è alla base dei *DNA computer*, che utilizzano il DNA come "memoria" e le biotecnologie come "operatori".²

¹*Date le cause, la natura partorisce li effetti per più brevi modi che far si possa*, Leonardo da Vinci.

Come forth into the light of things, let nature be your teacher, W. Wordsworth (1965).

²Altre tecnologie "suggestive":

- *Molecular Electronics*: l'uso delle molecole come strumento di calcolo (con conseguente aumento della velocità di calcolo e con componenti in numero pari al numero di Avogadro), [193].
- *Nanotechnology*: l'uso della "mechanical chemistry", ossia la costruzione di "nanoscopic assemblers" in grado di "riarrangiare", manipolare e posizionare individualmente atomi, e molecole (*The principles of physics, as far as I can see, do not speak against the possibility of maneuvering things atom by atom*, Feynman 1959) [338], [339].
- *Quantum computing*: uso di "subatomic scale (quantum) phenomena" per il calcolo, con la possibilità di costruire "machines" con un numero di "componenti" dell'ordine di 10^{30} , [94], [495], [480].

1.1 Algoritmi genetici

Gli algoritmi genetici (GA, *Genetic Algorithms*) sono metodi adattivi che possono essere utilizzati per risolvere problemi di ottimizzazione e di ricerca (*optimisation and search problems*).

Il nome attribuito a tali algoritmi richiama la loro caratteristica più curiosa, quella di “mimare” nell’ambito della genetica il fenomeno della *selezione naturale*.³ Diversamente che per i metodi di ricerca deterministica, quali i metodi di discesa o del gradiente, gli algoritmi genetici usano una procedura di ricerca random. I membri dello spazio di ricerca (search space⁴), in pratica variabili intere o reali in uno spazio definito, sono codificati come stringhe di cifre binarie (bit). Una popolazione iniziale di stringhe di bit è generata in maniera random. Ogni stringa di bit corrisponde ad un *individuo*, indicato anche come un *cromosoma* (chromosome)⁵, e ogni elemento della stringa ad un *gene*.

Come illustrazione, una popolazione iniziale può avere la seguente forma

```

1 0 0 0 0 1 0
1 1 1 0 0 0 0
1 0 1 0 1 0 1
1 1 1 1 0 0 1
1 0 0 0 0 0 1

```

Naturalmente, nelle applicazioni reali la popolazione può essere più numerosa e le stringhe più lunghe.

Ogni membro della popolazione iniziale è valutato relativamente alla propria “fitness” (corrispondente in genetica alla sua capacità di adattamento all’ambiente, e nell’algoritmo al valore della funzione obiettivo).⁶ A partire dalla popolazione iniziale si costruisce una nuova popolazione (offsprings) mimando i seguenti processi della genetica⁷

³... *the metaphor underlying genetic algorithms is that of natural evolution. In evolution, the problem each species is one of searching for beneficial adaptations to a complicated and changing environment. The ‘knowledge’ that each species has gained is embodied in the makeup of the chromosomes of its members.* L. Davis and M. Steenstrup, Genetic Algorithms and Simulated Annealing: An Overview, in [300].

Genetic algorithms are search algorithms based on the mechanics of natural selection and natural genetics. They combine survival of the fittest among string structures with a structured yet randomized information exchange to form a search algorithm with some of the innovative flair of human search. In every generation, a new set of artificial creatures (strings) is created using bits and pieces of the fittest of the old. While randomized genetic algorithms are no simple random walk. They efficiently exploit historical information to speculate on new search points with expected improved performance. D.E. Goldberg [467].

⁴search space: l’insieme di tutte le possibili soluzioni del problema in considerazione. Se, ad esempio, si cerca il cammino più breve che collega un insieme di punti, il corrispondente search space è l’insieme di tutti i possibili percorsi.

⁵*To apply a genetic algorithm to some problem, the first thing we must do is encode the problem as an artificial chromosome or chromosomes. These artificial chromosomes can be strings of 1s and 0s, parameter lists, or even complex chromosomes, but the key thing to keep in mind is that the genetic machinery will manipulate a finite representation of the solutions, not the solutions themselves* [469].

In questo contesto si considerano individui con un *unico* cromosoma, ossia, per usare ancora la terminologia della genetica, cromosomi *aploidi*; per una generalizzazione, si veda [467].

⁶... *Another thing we must do in solving a problem is have some means or procedure for evaluating good solutions from bad solutions. This can be as simple as having a human intuitively choose better solutions over worse solutions, or it can be an elaborate computer simulation or model that helps determine what good is, but the idea is that something must determine a solution’s relative fitness to purpose and whatever that is will be used by the genetic algorithm to guide the evolution of future generations* [469].

⁷*With a population in place, selection and genetic operators can work on the population to create a sequence*

1. selezione basata sulla fitness
2. crossover
3. mutazione

Ossia, per la riproduzione viene scelto un insieme di cromosomi in base al valore della loro fitness e quelli che corrispondono alla migliore fitness hanno maggiore probabilità di riprodursi (selezione naturale). In pratica si sostituisce alla popolazione iniziale una nuova popolazione nella quale gli individui con fitness più bassa sono sostituiti da copie di individui più dotati (migliore fitness).

Il processo naturale dell'incontro (*mating*) è implementato usando l'idea del crossover (recombination)⁸, consistente nello scambio di geni tra due membri della popolazione. Naturalmente tale scambio può essere effettuato in vari modi. In pratica i punti di crossover sono scelti in maniera random.

Come semplice illustrazione si consideri il seguente esempio in cui il punto di crossover è dopo il quarto bit

1 1 1 0 0 0 0	----->	crossover	1 1 1 0 1 0 1
1 0 1 0 1 0 1			1 0 1 0 0 0 0

Applicando la procedura di crossover alla popolazione iniziale, si produce una nuova generazione. Il processo finale è la *mutazione* che consiste nel cambiare in un particolare cromosoma da 1 in 0, o viceversa, un particolare gene (bit); sia il cromosoma che il gene sono scelti in maniera random, tenendo conto che si tratta di un fenomeno “raro”.⁹

L'origine degli algoritmi genetici può essere fatta risalire agli anni '50 quando diversi biologi incominciarono ad usare i calcolatori per la simulazione di sistemi biologici [76], [418], [770]; decisivi, tuttavia, sono stati i contributi della scuola di John Holland [563], sia per una sistemazione dal punto di vista teorico della procedura che per la sua implementazione. L'esposizione che segue si riferisce in sostanza all'algoritmo originario di Holland (cfr. in particolare [467]).

Per i successivi sviluppi, e in particolare per le generalizzazioni, globalmente indicate come *calcolo evolutivo* (EC, Evolutionary Computation: genetic algorithms, evolution strategies, evolutionary programming, genetic programming) si veda, ad esempio, [804],[805], [83], [84], [772], [60].¹⁰

of populations that hopefully will contain more and more good solutions to our problem. There is much variety in the types of operators that are used in GAs, but quite often (1) selection, (2) recombination, and (3) mutation are used [469].

⁸Recombination is a genetic operator that combines bits and pieces of parental solutions to form, new, possibly better offspring [469].

⁹By itself mutation represents a “random walk” in the neighborhood of a particular solution. If done repeatedly over a population of individuals, we might expect the resulting population to be indistinguishable from one created at random. . . . When taken together, selection and mutation are a form of hillclimbing mechanism, where mutation creates variants in the neighborhood of the current solution and selection accepts those changes with high probability, thus climbing toward better and better solutions [469].

¹⁰[667]The main difference between genetic programming and genetic algorithms is the representation of the solution. Genetic programming creates computer programs in the lisp or scheme computer language as the solution. Genetic algorithms creates a string of numbers that represent the solution. Genetic programming, uses four steps to solve problems:

Osservazione 1.1 *Gli algoritmi genetici non sono i soli algoritmi basati sull'analogia con il comportamento della natura. Ad esempio, le reti neurali Neural networks sono basate sul comportamento dei neuroni nel cervello. Esse sono utilizzate per una varietà di problemi: dai problemi di classificazione, ai problemi di riconoscimento di forme (pattern recognition), macchine di apprendimento (machine learning), analisi di immagini (image processing), sistemi esperti (expert systems). La corrispondente area di ricerca si sovrappone in parte a quella dei GA. L'uso di GA per progettare reti neurali è in effetti un campo di ricerca attuale [525]. Altre procedure, quali la simulated annealing, una tecnica di ricerca basata sull'analogia con processi fisici, piuttosto che con quelli biologici, verranno analizzate nel seguito.* ■

1.1.1 Esempio introduttivo

Per illustrare i principi precedenti, introduciamo le idee di base degli algoritmi genetici mediante l'aiuto dell'implementazione di funzioni in Matlab e con riferimento, come semplice applicazione, al seguente problema di ottimizzazione

$$\max_{2 \leq x \leq 4} f(x) := 2\pi x^3/3 + 2\pi x^2 \quad (1.1)$$

Il problema corrisponde a massimizzare il volume di un contenitore costituito da un cilindro di altezza fissata $h = 2$ sormontato da una emisfera; la variabile x , corrispondente al raggio comune, è supposta variare tra 2 e 4. Il volume massimo è naturalmente ottenuto per $x = 4$.

La funzione $f(x)$ è implementata in Matlab nel file `fcon.m`.

```
function fv=fcon(x)
fv=2*pi*x.^2.*(x/3+1);
```

L'applicazione dell'algoritmo genetico al problema precedente si sviluppa secondo i seguenti passi.

Passo 1. *Generazione della popolazione iniziale.* L'operazione è implementata in Matlab nella seguente funzione `genbin`.

```
function chromosome=genbin(bitl,numchrom)
% bitl: lunghezza della stringa binaria
% numchrom: numero dei cromosomi nella popolazione iniziale
maxchros=2^bitl;
```

1. *Generate an initial population of random compositions of the functions and terminals of the problem (computer programs).*
2. *Execute each program in the population and assign it a fitness value according to how well it solves the problem.*
3. *Create a new population of computer programs.*
 - i) *Copy the best existing programs.*
 - ii) *Create new computer programs by mutation.*
 - iii) *Create new computer programs by crossover (sexual reproduction).*
4. *The best computer program that appeared in any generation, the best-so-far solution, is designed as the result of genetic programming.*

```

% maxchros: numero massimo dei cromosomi differenti con stringhe
% di lunghezza bitl
if numchrom>=maxchros
    numchrom=maxchros;
end
% generazione random della popolazione
chromosome=round(rand(numchrom,bitl));

```

Il numero `bitl` dei bit in ciascuna stringa, ossia la lunghezza della stringa, determina la precisione con la quale si cerca la soluzione del problema, e quindi deve essere scelta convenientemente. La dimensione `numchrom` della popolazione andrebbe, in teoria, scelta la più grande possibile; tuttavia, nella scelta è opportuno tenere presente da una parte che la dimensione della popolazione influisce sul tempo di esecuzione dell'algoritmo e dall'altra che nuovi membri della popolazione saranno comunque generati nei passi successivi dell'algoritmo.

Come illustrazione, per generare una popolazione di cinque individui, ognuno con sei geni, si opera nel seguente modo

```

>> chroms=genbin(6,5)
chroms =
    1     1     1     0     0     0     # 1
    0     0     1     1     0     0     # 2
    1     0     1     1     1     1     # 3
    0     1     1     0     0     0     # 4
    1     0     0     1     0     0     # 5

```

Gli individui della popolazione possono essere messi in corrispondenza con i valori della variabile x mediante la seguente funzione `binvreal`.

```

function rval=binvreal(chrom,a,b)
% Converta la stringa binaria chrom al valore reale
% nell'intervallo [a, b].
%
[pop bitlength]=size(chrom);
maxchrom=2^bitlength-1;
realel=chrom.*((2*ones(1,bitlength)).^fliplr([0:bitlength-1]));
tot=sum(realel);
rval=a+tot*(b-a)/maxchrom;

```

Per la popolazione generata in precedenza si ha

```

>> for i=1:5,rval(i)=binvreal(chroms(i,:),2,4);end
>> rval
rval =
    3.7778    2.3810    3.4921    2.7619    3.1429

```

Osservazione 1.2 *Nelle applicazioni reali si assume che la potenziale soluzione di un problema possa essere rappresentata come un insieme di parametri (ad esempio, nel progetto di un ponte le dimensioni di*

una piastra). Questi parametri sono uniti insieme per formare una stringa di caratteri: il cromosoma. L'insieme di parametri rappresentato da un particolare cromosoma è detto genotipo (*genotype*). Il genotipo contiene l'informazione richiesta per costruire un organismo, che è detto fenotipo. Ad esempio, nel progetto di un ponte l'insieme dei parametri che specificano un determinato progetto è il genotipo, mentre la costruzione finale è il fenotipo. ■

Passo 2. *Introduzione della fitness.* Gli individui della popolazione vanno confrontati tra loro sulla base di un opportuno criterio di fitness. Nell'esempio che stiamo considerando la scelta di tali criterio è ovvia in quanto l'obiettivo del problema è la massimizzazione della funzione (1.1). Nelle applicazioni, tuttavia, la scelta della funzione fitness rappresenta in generale uno degli aspetti più delicati nell'implementazione dell'algoritmo.

Usando la funzione `fcon` si possono calcolare i valori della funzione $f(x)$ in corrispondenza al vettore `rval`

```
>> fit=fcon(rval)
fit =
    202.5909    63.8881   165.8085    92.0541   127.0806
```

La fitness totale per la popolazione iniziale è data da

```
>> sum(fit)
ans =
    651.4223
```

Il valore 3.7778, corrispondente al membro #1 della popolazione, fornisce a questo stadio il valore maggiore della funzione fitness.

La seguente funzione `fitness` implementa più in generale il calcolo dei valori di fitness per una generica popolazione `chrom` rispetto al criterio definito da `criteria`.

```
function [fit,fitot]=fitness(criteria,chrom,a,b)
%
% Calcola la fitness dei cromosomi della popolazione chrom
% nell'intervallo [a,b] usando il criterio fitness, criteria.
%
[pop bitl]=size(chrom);
for k=1:pop
    v(k)=binvreal(chrom(k,:),a,b);
    fit(k)=feval(criteria,v(k));
end;
fitot=sum(fit);
```

Osservazione 1.3 *Come esempio di generalizzazione (cfr. Osservazione 1.2), per una funzione di due variabili il calcolo della fitness può essere implementato nel seguente modo.*

```
function [fit,fitot]=fitness2d(criteria,chrom,a,b)
%
% Calcola la fitness di un insieme di cromosomi
% per una funzione di due variabili.
```

```
% Ogni variabile e' definita nell'intervallo [a,b]
[pop bitl]=size(chrom); vlength=floor(bitl/2);
for k=1:pop
    v=[ ];v1=[ ];v2=[ ]; partchrom1=chrom(k,1:vlength);
    partchrom2=chrom(k,vlength+1:2*vlength);
    v1=binvreal(partchrom1,a,b); v2=binvreal(partchrom2,a,b);
    v=[v1 v2]; fit(k)=feval(criteria,v);
end;
fitot=sum(fit);
```

■

Passo 3. *Selezione, duplicazione.* Le stringhe sono duplicate in base al corrispondente valore di fitness. In questo modo i cromosomi con più elevata fitness hanno maggiore probabilità di incontrarsi e di riprodursi. Il processo di *selezione* è basato su un processo che simula l'uso della ruota della roulette. La percentuale della ruota che è assegnata ad una particolare stringa è direttamente proporzionale al valore della fitness della stringa.

Nel caso dei valori precedenti di `fit` si ha

```
>> percent=fit/sum(fit)*100
percent =
    31.0998    9.8075   25.4533   14.1313   19.5082
>> sum(percent)
ans =
    100
```

Allora dal punto di vista concettuale si fa girare la ruota sulla quale le stringhe 1 a 5 hanno la percentuale di area rispettivamente: 31.0998, 9.8075, 25.4533, 14.1313, 19.5082 e questi valori rappresentano la probabilità dei corrispondenti cromosomi di essere selezionati. Se si vuole mantenere costante la dimensione della popolazione¹¹, dopo la selezione si avranno copie degli individui più quotati, mentre quelli meno quotati saranno eliminati.

La selezione è implementata nella seguente funzione `selectga`.

```
function newchrom=selectga(criteria,chrom,a,b)
%
% Seleziona dalla popolazione chrom i cromosomi
% con fitness (criteria) piu' elevata nell'intervallo [a, b]
% I cromosomi selezionati formano la nuova popolazione.
%
[pop bitlength]=size(chrom);
% calcola la fitness
[fit,fitot]=fitness(criteria,chrom,a,b);
```

¹¹La dimensione della popolazione è una delle scelte più importanti e più critiche nell'applicazione di un algoritmo genetico. Per questo motivo sono state introdotte diverse varianti. Segnaliamo, in particolare, la tecnica GAVaPS (Genetic Algorithm with Varying Population Size) (cfr. ad esempio [804]), nella quale si introduce, in alternativa al meccanismo di selezione introdotto in precedenza il concetto di *età* di un cromosoma, che è equivalente al numero di generazioni durante le quali il cromosoma rimane "vivo". Allora l'età, dipendendo dalla fitness dell'individuo, influenza la dimensione della popolazione ad ogni stadio del processo.

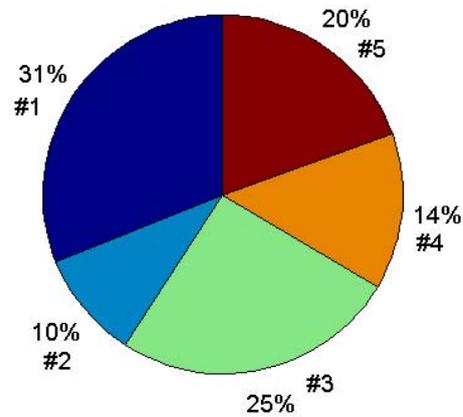


Figura 1.1: Roulette utilizzata per la selezione.

```

for chromnum=1:pop
    sval(chromnum)=sum(fit(1,1:chromnum));
end;
% seleziona in corrispondenza ai valori della fitness
parname=[ ];
for i=1:pop
    rval=floor(fitot*rand);
    if rval<sval(1)
        parname=[parname 1];
    else
        for j=1:pop-1
            sl=sval(j); su=sval(j)+fit(j+1);
            if (rval>=sl) & (rval<=su)
                parname=[parname j+1];
            end
        end
    end
end
newchrom(1:pop,:)=chrom(parname,:);

```

Per la popolazione `chroms` dell'esempio in considerazione si ha

```

>> matepool=selectga('fcon',chroms,2,4)
matepool =
    1     1     1     0     0     0     #1
    0     1     1     0     0     0     #4
    1     0     1     1     1     1     #3
    1     0     0     1     0     0     #5

```

```

      1    0    1    1    1    1    #3
>> fitness('fcon',matepool,2,4)
ans =
    202.5909    92.0541    165.8085    127.0806    165.8085
>> sum(ans)
ans =
    753.3427

```

Nella nuova popolazione `matepool` è sparito l'individuo #2 ed è stato duplicato l'individuo #3.

La fitness totale relativa alla nuova popolazione ha avuto un sostanziale miglioramento.

Passo 4. *Mating, crossover.* Per una proporzione fissata degli individui della nuova popolazione viene eseguita l'operazione di crossover. Se, ad esempio, per la popolazione dell'esempio in considerazione viene fissata una proporzione del 60%, o 0.6, si ha $0.6 * 5 = 3$; dal momento che solo un numero pari di individui possono incontrarsi, il numero 3 viene arrotondato in basso al numero 2. Il processo di mating e di crossover nel caso generale è implementato nella funzione `matesome`.

```

function chrom1=matesome(chrom,matenum)
%
% Determina la proporzione, matenum, dei cromosomi, chrom.
mateind=[ ]; chrom1=chrom;
[pop bitlength]=size(chrom); ind=1:pop;
u=floor(pop*matenum);
if floor(u/2)~=u/2,u=u-1; end;
% Seleziona la percentuale dei cromosomi in maniera random
while length(mateind)~=u
    i=round(rand*pop);
    if i==0,i=1;end;
    if ind(i)~-1
        mateind=[mateind i]; ind(i)=-1;
    end
end
% Esegue il processo di crossover (single point)
for i=1:2:u-1
    splitpos=floor(rand*bitlength);
    if splitpos==0, splitpos=1; end;
    i1=mateind(i); i2=mateind(i+1);
    tempgene=chrom(i1,splitpos+1:bitlength);
    chrom1(i1,splitpos+1:bitlength)=chrom(i2,splitpos+1:bitlength);
    chrom1(i2,splitpos+1:bitlength)=tempgene;
end;

```

Per la popolazione dell'esempio in considerazione si ha

```
>> newgen=matesome(matepool,.6)
newgen =
     1     1     1     0     0     0     #1
     0     1     1     1     0     0     crossover tra #4 e #5
     1     0     1     1     1     1     #3
     1     0     0     0     0     0     crossover tra #4 e #5
     1     0     1     1     1     1     #3
```

Gli individui #4 e #5 si sono incontrati con crossover dopo il terzo bit. La nuova fitness è data da

```
>> fitness('fcon',newgen,2,4)
ans =
    202.5909    102.9330    165.8085    114.6000    165.8085
>> sum(ans)
ans =
    751.7409
```

L'operazione di crossover può determinare la perdita di cromosomi ottimali; per limitare questo fenomeno si usa spesso una procedura di *elitismo*, consistente nel conservare senza cambiamenti i cromosomi migliori.

Passo 5. *Mutazione.* Si cambia in forma random un gene di ogni cromosoma. La probabilità μ di una mutazione può essere fissata arbitrariamente; in generale, trattandosi di un evento raro μ ha un valore molto piccolo. Il processo di mutazione è implementato nella funzione `mutate`.

```
function chrom=mutate(chrom,mu)
%
% introduce una mutazione nella popolazione chrom
% con probabilita' data da mu
%
[pop bitlength]=size(chrom);
for i=1:pop
    for j=1:bitlength
        if rand<=mu
            if chrom(i,j)==1
                chrom(i,j)=0;
            else
                chrom(i,j)=1;
            end
        end
    end
end
end
```

Per l'esempio in considerazione si ha

```
>> mutate(newgen,.005)
ans =
     1     1     1     0     0     0
     0     1     1     1     0     0
     1     0     1     1     1     1
     1     0     0     0     0     0
     1     0     1     1     1     1
```

In questo caso la mutazione ha avuto nessun effetto sulla popolazione.

I passi 2,3,4,5 vengono ripetuti a partire dalla nuova generazione e l'algoritmo procede per successive generazioni fino al verificarsi di opportune condizioni di arresto. La procedura è implementata nella funzione `optga`.

```
function [xval,maxf]=optga(fun,range,bits,pop,gens,mu,matenum)
% Approssima il massimo della funzione 'fun' utilizzando
% un Algoritmo Genetico.
% fun e' il nome di una funzione assegnata,
% con una variabile indipendente e a valori positivi
% range e' il vettore riga a 2 elementi che definisce i vincoli,
% risp. inferiore e superiore, della variabile x.
% bits e' la lunghezza della stringa, pop e' la dimensione
% della popolazione.
% gens e' il numero di generazioni
% mu e' la probabilita' di mutazione,
% matenum e' la proporzione tra 0 e 1 degli incontri.
% popgraf memorizza le successive generazioni
global popgraf
popgraf=[];
newpop=[ ]; a=range(1); b=range(2);
newpop=genbin(bits,pop);
for i=1:gens
    selpop=selectga(fun,newpop,a,b);
    newgen=matesome(selpop,matenum);
    newgen1=mutate(newgen,mu);
    newpop=newgen1;
    for j=1:pop
        graf(j)=binvreal(newpop(j,:),a,b);
    end
    popgraf=[popgraf,graf(:)];
end
[fit,fitot]=fitness(fun,newpop,a,b);
[maxf,mostfit]=max(fit);
xval=binvreal(newpop(mostfit,:),a,b);
```

Come illustrazione, consideriamo la seguente applicazione all'esempio in considerazione.

```
>> global popgraf
>> [x f]=optga('fcon',[2 4],8,10,20,.005,.6)
x =
    3.9451
f =
    226.3882
```

Nella Figura 1.2 sono rappresentate le successive generazioni.

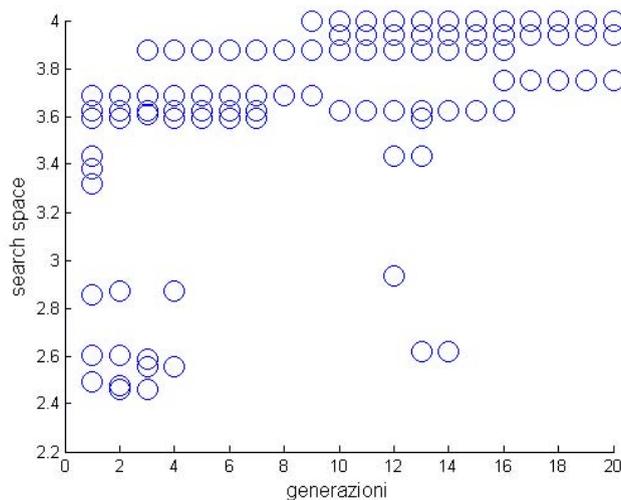


Figura 1.2: Ogni membro della popolazione è rappresentato da “o”.

1.1.2 Esempio illustrativo

Un aspetto interessante degli algoritmi genetici è la loro robustezza nel trattare problemi di ottimizzazione “difficili”, ossia con funzione obiettivo e vincoli non regolari e presenza di numerosi punti di ottimo locali.

Come illustrazione si consideri il problema della ricerca del massimo della seguente funzione (cfr. Figura 1.3)

$$f(x) = 10 + \frac{1}{(x - 0.16)^2 + 0.1} \sin\left(\frac{1}{x}\right)$$

che presenta un punto di massimo assoluto in 0.1275 con valore 19.8949. Definita la funzione

```
function v=fcon1(x)
v=10.+(1./((x-.16).^2+.1)).*sin(1./x);
```

si ha

```
>> [x, f]=optga('fcon1', [0.001 0.3], 8, 10, 40, .005, .6)
x =
    0.1288
```

f =
19.8631

ossia un risultato “ragionevole”. In situazioni come la precedente gli algoritmi genetici (e più in generale gli algoritmi evolutivi, o altre procedure quali l’algoritmo *simulated annealing*) possono essere un’interessante alternativa.¹²

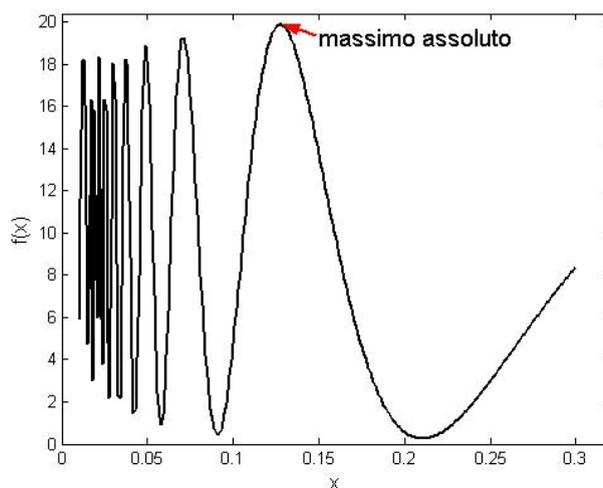


Figura 1.3: Grafico della funzione $10 + (1/((x - 0.16)^2 + 0.1)) \sin(1/x)$.

1.1.3 Convergenza

Una questione importante nell’utilizzo degli algoritmi genetici, come naturalmente di un qualunque altro metodo di ottimizzazione, riguarda la loro capacità di approssimare con una precisione desiderata il punto di ottimo.

Trattandosi di algoritmi di natura stocastica, la possibile risposta non può che essere di tipo probabilistico. Rinviando, ad esempio, a [563], [467], [804], per una trattazione approfondita, diamo alcuni risultati introduttivi.

La nozione di base è quella di *schema* (plur. *schemata*, con significato di struttura, pattern). Esaminando l’evoluzione delle stringhe durante l’applicazione dell’algoritmo genetico, si può notare l’affermarsi di particolari combinazioni di elementi binari. In particolare, le stringhe degli individui con maggiore fitness possono coincidere tra loro in alcune parti fissate; ad

¹² *Genetic Algorithms are different from more normal optimization and search procedures in four ways*

1. *GAs work with a coding of the parameter set, not the parameters themselves.*
2. *GAs search from a population of points, not a single point.*
3. *GAs use payoff (objective function) information, not derivatives or other auxiliary knowledge.*
4. *GAs use probabilistic transition rules, not deterministic rules.*

... Taken together, these four differences – direct use of a coding, search from a population, blindness to auxiliary information, and randomized operators – contribute to a genetic algorithm’s robustness and resulting advantage over other more commonly used techniques [467].

esempio avere una forma del tipo 101***11, ove * rappresenta un carattere “wild” (dont’ care), ossia uno qualunque dei caratteri binari. Queste strutture, chiamate brevemente schemata, identificano essenzialmente la struttura comune di un insieme di stringhe. Osserviamo che per una stringa binaria di lunghezza l vi sono 3^l schemata diversi, corrispondente al numero delle disposizioni con ripetizione dei tre oggetti: 0, 1, * in gruppi di l . Apparentemente, l’introduzione del concetto di schema sembra complicare il problema, in quanto il numero delle possibili stringhe binarie sarebbe 2^l , ma nell’analisi della convergenza è interessante esaminare la propagazione delle stringhe con medesimo schema e associate ai valori più elevati della fitness. L’introduzione dello schema mette in evidenza le analogie tra le stringhe e i collegamenti tra queste e la fitness, e pertanto aggiunge informazioni utili.

Per enunciare il risultato di convergenza fondamentale introduciamo le nozioni di *lunghezza* e di *ordine* di uno schema. La lunghezza $d(H)$ di uno schema H è la distanza tra la posizione nella stringa del primo e dell’ultimo bit fissato; essa definisce la compattezza dell’informazione contenuta in uno schema ed è utile nel calcolo della probabilità di sopravvivenza di uno schema a seguito dell’operazione di crossover. L’ordine $o(H)$ è il numero di 0, 1 presenti nello schema, ossia delle posizioni specificate nello schema. La nozione di ordine è utile nel calcolo della probabilità di sopravvivenza di uno schema alle mutazioni. Ad esempio

stringa	ordine	lunghezza
1*****	1	0
01*0	3	3
01*****01	4	9

Ora, è evidente che gli schema definiti da sottostringhe di lunghezza “piccola” hanno più probabilità di propagarsi, in quanto in media meno modificati dalla procedura di crossover.

Il **Teorema fondamentale degli algoritmi genetici**, dovuto a Holland [563], stabilisce che *gli schema di breve lunghezza e di ordine basso con valore di fitness al di sopra della media si propagano durante le generazioni in numero che cresce esponenzialmente, mentre quelli con valore di fitness al di sotto della media spariscono in maniera esponenziale.*

DIMOSTRAZIONE. Supponiamo che ad un determinato istante t (numero della generazione) vi siano m esemplari di uno schema H (stringhe rappresentate dallo schema H), che indichiamo con $m(H, t)$. Sappiamo che ogni stringa A_i , con valore di fitness f_i , ha una probabilità

$$p_i = \frac{f_i}{\sum f_j} \quad (1.2)$$

ove $\sum f_j$ è la fitness totale, di essere selezionata per la riproduzione. Se n è il numero degli individui della popolazione, il numero atteso di individui rappresentati dallo schema H nella generazione successiva sarà dato da

$$m(H, t + 1) = m(H, t) \frac{f(H)}{f_{\text{medio}}} \quad (1.3)$$

ove f_{medio} è il *fitness medio* della popolazione totale, ossia $\sum f_j/n$, e $f(H)$ è il fitness medio delle stringhe dello schema H all’istante t . La velocità di propagazione di uno schema è data pertanto dal rapporto tra il fitness medio dello schema e il fitness medio della popolazione. Gli schemi con un fitness medio superiore alla media della popolazione ricevono un numero crescente di stringhe al crescere delle generazioni; viceversa, uno schema che si trova sotto la media generale di adattamento, vedrà diminuire

il proprio numero di stringhe. Questo processo viene portato avanti in *parallelo* per ogni schema della popolazione.

Supponiamo che un determinato schema H superi il fitness medio della popolazione di una quantità costante cf . Abbiamo allora

$$m(H, t+1) = m(H, t) \frac{f + cf}{f} = \frac{m(H, t)f + cm(H, t)f}{f} = (1 + c)m(H, t) \quad (1.4)$$

Per ricorrenza si ha

$$\begin{aligned} m(H, 1) &= (1 + c)m(H, 0) \\ m(H, 2) &= (1 + c)m(H, 1) = (1 + c)(1 + c)m(H, 0) \\ m(H, 3) &= (1 + c)m(H, 2) = (1 + c)(1 + c)^2m(H, 0) \\ &\vdots \\ m(H, t) &= (1 + c)^t m(H, 0) \end{aligned}$$

ossia una progressione geometrica. Come si vede, la riproduzione induce una crescita esponenziale degli schemata con fitness sopra la media e una decrescita esponenziale di quelli con fitness inferiore alla media.

Per vedere l'effetto del processo di crossover, consideriamo una stringa di lunghezza $l = 7$ e due schemata

```
A = 0 1 1 1 0 0 0
H1 = * 1 * * * * 0
H2 = * * * 1 0 * *
```

Supponiamo che la stringa A venga selezionata per il crossover e che il punto di scambio, scelto random, sia tra la terza e la quarta posizione

```
A = 0 1 1 | 1 0 0 0
H1 = * 1 * | * * * 0
H2 = * * * | 1 0 * *
```

Lo schema H2 sopravvive al processo di crossover, nel senso che uno dei discendenti è ancora rappresentato da H2, perché la sequenza 1 0 viene trasmessa dal crossover; al contrario, lo schema H1 viene distrutto, ossia non è rappresentato da nessuno dei due discendenti. Come si vede, un ruolo fondamentale nella sopravvivenza al crossover è giocato dalla lunghezza dello schema.

Dal momento che il punto di crossover è random, la probabilità che uno schema venga distrutto coincide con la probabilità che il punto di crossover cada all'interno della sua lunghezza.

Indicando con l la lunghezza della stringa e con p_d la probabilità di distruzione, si ha

$$p_d = \frac{d(H)}{l-1} \quad (1.5)$$

mentre la probabilità di sopravvivenza p_s è data da

$$p_s = 1 - \frac{d(H)}{l-1} \quad (1.6)$$

Nell'esempio in considerazione: $d(H1)=7-2=5$ e $d(H2)=1$ e quindi

$$\begin{aligned} p_s &= 1 - \frac{5}{7-1} = \frac{1}{6} \quad \text{per H1} \\ p_s &= 1 - \frac{1}{6} = \frac{5}{6} \quad \text{per H2} \end{aligned}$$

In realtà (1.6) è un'approssimazione per difetto della probabilità di sopravvivenza di uno schema, in quanto le stringhe selezionate per il crossover potrebbero essere rappresentate dallo stesso schema. Indicata con p_c la probabilità di un cromosoma di essere sottoposto al processo di crossover, si ha

$$p_s \geq 1 - p_c \frac{d(H)}{l-1} \quad (1.7)$$

Assumendo ora che la riproduzione e il crossover siano eventi indipendenti, si ha

$$m(H, t+1) \geq m(H, t) \boxed{\frac{f(H)}{f_{\text{medio}}} \left[1 - p_c \frac{d(H)}{l-1} \right]} \quad (1.8)$$

Tale relazione stima il numero atteso, nella generazione successiva, di stringhe corrispondenti ad un determinato schema in funzione del numero attuale delle stringhe con tale schema, il relativo fitness dello schema e la sua lunghezza. Il fattore moltiplicativo (indicato nel box) risulta tanto più grande quanto più la media della fitness dello schema è maggiore della fitness media della popolazione e quanto più è piccola la lunghezza dello schema. Da qui il risultato che gli schemi “corti” e con fitness sopra la media crescono esponenzialmente ad ogni generazione.

Per concludere rimane da esaminare l'effetto della mutazione, che come visto in precedenza cambia con una probabilità p_m il valore di un bit di una stringa scelta a caso.

Uno schema viene distrutto quando il punto di mutazione coincide con la posizione di un bit evidenziato nello schema. La probabilità di sopravvivenza è quindi $1 - p_m$. Supponendo che una mutazione singola sia indipendente dalle altre, la probabilità di sopravvivenza di uno schema H alla mutazione si ottiene moltiplicando per se stessa, un numero di volte pari al numero di bit evidenziati nello schema (dato da $o(H)$), la probabilità di sopravvivenza di ciascun bit. Essa è pertanto data alla potenza

$$(1 - p_m)^{o(H)}$$

che può essere approssimata, dal momento che $p_m \ll 1$, da $1 - o(H)p_m$.

In definitiva, uno schema H riceve, per riproduzione, incrocio e mutazione, un numero atteso di stringhe stimato dalla seguente relazione

$$m(H, t+1) \geq m(H, t) \boxed{\frac{f(H)}{f_{\text{medio}}} \left[1 - p_c \frac{d(H)}{l-1} - o(H)p_m \right]}$$

che dimostra il teorema. ■

Il teorema di Holland porta alla seguente ipotesi (nota come **Building Block Hypothesis**, ipotesi dei mattoni elementari): *l'algoritmo genetico esplora lo spazio di ricerca mediante schemata corti, di ordine basso e di elevata performance.*¹³

Pur supportata da alcune applicazioni in differenti campi e relativi tentativi di dimostrazione, l'ipotesi rimane per la maggior parte delle applicazioni non triviali essenzialmente di natura empirica (per una discussione si veda ad esempio [1052]). Tuttavia, essa “suggerisce” che il problema della *codifica* dell'algoritmo genetico è critico per la sua efficienza e che tale codifica dovrebbe soddisfare l'idea dei mattoni elementari.

Osservazione 1.4 *In realtà, l'ipotesi dei mattoni elementari può venire violata in alcuni problemi. Ad esempio, supponiamo che i seguenti due schemata, brevi e di ordine basso*

¹³ *Just as a child creates magnificent fortresses through the arrangement of simple blocks of wood, so does a genetic algorithm seek near optimal performance through the juxtaposition of short, low-order, high performance schemata [467].*

S1 = 1 1 1 * * * * * * * *
 S2 = * * * * * * * * 1 1

siano sopra la media, ma la loro combinazione

S3 = 1 1 1 * * * * * * 1 1

abbia una fitness molto minore della stringa

S4 = 0 0 0 * * * * * * 0 0

Assumiamo inoltre che la stringa ottimale sia $S0=1111111111$ ($S3$ si accorda con essa). In questo caso un algoritmo genetico può trovare difficoltà a convergere a $S0$, in quanto può tendere a convergere a stringhe del tipo 00011111100 . Questo fenomeno è chiamato *deception* (inganno) [467]: alcuni *building blocks* (schemata brevi, di ordine basso) possono ingannare l'algoritmo genetico e causare la sua convergenza a punti non ottimali.

Il fenomeno della *deception* è connesso con il concetto di epistasi, di derivazione biologica. In genetica un gene è detto epistatico se la sua presenza annulla l'effetto di un altro gene in un altro sito. Nella programmazione genetica la epistasi valuta la misura nella quale il contributo all'adattamento di un gene dipende dagli geni. Un elevato grado di epistasi, in un determinato problema, impedisce la formazione di *building blocks* e, di conseguenza, il problema è ingannevole. Per proposte di opportuni rimedi si veda, ad esempio, [468], [84]. ■

1.1.4 Applicazioni

Uno degli aspetti interessanti degli algoritmi genetici è, come detto in precedenza, la loro *robustezza*, e *flessibilità*, ossia la capacità di essere applicati a problemi molto diversi tra loro. In questa sezione vengono indicate alcune significative applicazioni, a partire dalle storiche fino a quelle più attuali.

Applicazioni storiche

Una delle prime applicazioni di un algoritmo genetico risale a Bagley [61], che lo utilizza per decidere quale strategia adottare nel gioco delle sei pedine (*hexapawn*)¹⁴. Anche se l'algoritmo introdotto è sostanzialmente diverso da quelli attuali, può ugualmente considerarsi un predecessore in quanto introduce due concetti importanti: quello della fitness (con un opportuno procedimento di scaling) per evitare l'affermarsi di un super-individuo e favorire la competizione e un meccanismo di controllo dell'incrocio e della mutazione interno ai cromosomi (*self-contained control*).

Contemporaneamente, Rosenberg [966] applica un algoritmo genetico per la soluzione di un problema biologico. Come Bagley, anche Rosenberg utilizza un codice binario e cerca di mantenere la competizione tra gli individui; un aspetto interessante nel lavoro è lo schema dell'incrocio: il punto di incrocio viene scelto sulla base di un'opportuna distribuzione di probabilità.

Un'applicazione al problema del riconoscimento delle forme è introdotta da Cavicchio [202] nel 1970. Contemporaneamente, Weinberg [1140] propone l'utilizzo di un algoritmo genetico per scegliere 15 costanti di velocità di reazione adatte a controllare il lavoro di cellule di

¹⁴Hexapawn is played on a chessboard cut down to 3×3 squares. Each opponent starts with three pawns and tries to reach the other side [467].

Escherichia coli (colibacillo). Ognuna delle 15 velocità specifiche di reazione è raggruppata in un'unica stringa; il codice usato è non binario e richiede di conseguenza un operatore di mutazione abbastanza complesso.

Il primo tentativo di applicare un algoritmo genetico ad un problema di ottimizzazione matematica risale a Hollstien (1971, [565]), per l'ottimizzazione di una funzione di due variabili $z = f(x, y)$ mediante i concetti di dominanza, incrocio, mutazione... Le stringhe vengono codificate con codice binario a 16 bit di cui 8 bit rappresentano un intero in base 2, mentre gli altri 8 un intero nella codifica di Gray. La codifica di Gray (*Gray coding*)¹⁵ rappresenta ogni numero nella sequenza di interi $\{0, 1, \dots, 2^{n-1}\}$ come una stringa binaria di lunghezza n in un ordine tale che interi adiacenti hanno una codifica Gray che differisce solo nella posizione di un bit. Tale proprietà è anche detta *proprietà di adiacenza*. Se $\mathbf{b}=[b_1, b_2, \dots, b_n]$ è un numero binario rappresentato come vettore a n componenti (bit), il corrispondente numero in codifica Gray $\mathbf{g}=[g_1, g_2, \dots, g_n]$ è ottenuto in Matlab mediante la seguente funzione

```
function g=bintogray(b)
n=length(b);
g(1)=b(1);
g(2:n)=xor(b(1:n-1),b(2:n));
```

Una procedura equivalente è basata su opportune trasformazioni lineari. Ad esempio, per $n = 4$, posto

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix} \quad \mathbf{A}^{-1} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}$$

si ha $\mathbf{g} = \mathbf{A}\mathbf{b}$ e $\mathbf{b} = \mathbf{A}^{-1}\mathbf{g}$, ove le moltiplicazioni sono eseguite modulo 2.

Nella codifica Gray si ha che un aumento di un passo nel valore del parametro corrisponde a un cambiamento di un singolo bit nella codifica. In altre parole, la rappresentazione ha la proprietà che due punti adiacenti nello spazio rappresentativo sono vicini anche nello spazio del problema. Per una discussione sull'importanza della codifica negli algoritmi genetici si veda, ad esempio [804], Ch. 5.

L'utilizzo degli algoritmi genetici per problemi di ottimizzazione continua in particolare in De Jong [315] con un'analisi della performance di diverse varianti dell'algoritmo e confronto con algoritmi di ricerca locale di natura differente.

Applicazioni attuali

Iniziamo con un'applicazione ad una questione classica della computer science, il problema del dilemma del prigioniero. L'analisi, un pó più dettagliata, di tale problema fornisce l'opportunità di esemplificare l'implementazione dell'algoritmo in situazioni differenti dalle precedenti. Per altre importanti applicazioni, che ci limiteremo nel seguito a segnalare, si veda ad esempio [804].

¹⁵Tale codifica prende il nome da Frank Gray che ottenne il brevetto per il suo utilizzo per i codificatori nel 1953 [483]; per altre notizie si veda [537], [437].

Il problema del dilemma del prigioniero (*Prisoner's dilemma*). Il problema può essere formulato in questi termini: due prigionieri vengono mantenuti in due celle separate, in modo che non possono comunicare tra loro, ed a ciascun di loro, separatamente l'uno dall'altro, viene chiesto di accusare l'altro. Se solo uno dei due prigionieri tradisce, egli viene ricompensato e l'altro è punito. Se entrambi tradiscono, entrambi vengono puniti. Se nessuno dei due tradisce, ambedue ricevono una modesta ricompensa.¹⁶

Il dilemma del prigioniero, un modello di problemi di scelta tra un comportamento conflittuale ed uno cooperativo e rappresentativo di diverse situazioni reali e di sistemi artificiali di simulazione del comportamento umano, tipicamente in campo economico e politico¹⁷, è stato affrontato con diverse tecniche. Nel seguito, utilizzando i risultati ottenuti da Axelrod [56],[57], analizzeremo brevemente come un algoritmo genetico può essere utilizzato per imparare una strategia.

L'impostazione data da Axelrod al problema è quella di un gioco in cui ciascun giocatore esegue a turno la sua mossa: tradire o collaborare, nei confronti dell'altro prigioniero. Un esempio di punteggio ottenuto dai due giocatori è fornito in Tabella 1.1.

L'algoritmo di Axelrod stabilisce qual è la scelta da fare dopo la terza mossa. In questo modo, la regola di decisione dipende dal comportamento dei due giocatori nei turni precedenti.

Ad ogni turno corrispondono quattro possibilità : entrambi i giocatori possono cooperare (*CC* o brevemente *R*, per reward), l'altro giocatore può tradire (*CD* o *S* per sucker), il primo giocatore può tradire (*DC* o *T* per temptation), oppure entrambi i giocatori possono tradire (*DD* o *P* per penalty).

Per codificare una particolare strategia, Axelrod codifica dapprima la particolare sequenza

¹⁶*Tanya and Cinque have been arrested for robbing the Hibernia Savings Bank and placed in separate isolation cells. Both care much more about their personal freedom than about the welfare of their accomplice. A clever prosecutor makes the following offer to each. "You may choose to confess or remain silent. If you confess and your accomplice remains silent I will drop all charges against you and use your testimony to ensure that your accomplice does serious time. Likewise, if your accomplice confesses while you remain silent, they will go free while you do the time. If you both confess I get two convictions, but I'll see to it that you both get early parole. If you both remain silent, I'll have to settle for token sentences on firearms possession charges. If you wish to confess, you must leave a note with the jailer before my return tomorrow morning."*

The "dilemma" faced by the prisoners here is that, whatever the other does, each is better off confessing than remaining silent. But the outcome obtained when both confess is worse for each than the outcome they would have obtained had both remained silent. A common view is that the puzzle illustrates a conflict between individual and group rationality. A group whose members pursue rational self-interest may all end up worse off than a group whose members act contrary to rational self-interest. s rationally pursue any goals individually. rates a conflict between individual and group rationality. A group whose members pursue rational self-interest may all end up worse off than a group whose members act contrary to rational self-interest. More generally, if the payoffs are not assumed to represent self-interest, a group whose members rationally pursue any goals may all meet less success than if they had not rationally pursued their goals individually. Puzzles with this structure were devised and discussed by Merrill Flood and Melvin Dresher in 1950, as part of the Rand Corporation's investigations into game theory (which Rand pursued because of possible applications to global nuclear strategy). The title "prisoner's dilemma" and the version with prison sentences as payoff are due to Albert Tucker, who wanted to make Flood and Dresher's ideas more accessible to an audience of Stanford psychologists., Stanford Encyclopedia of Philosophy.

¹⁷Ad esempio, il problema della conservazione delle risorse naturali è principalmente un problema di comportamento: indurre la società a cooperare nel conservare le risorse, quando coesiste una tentazione per gli individui di approfittare diminuendole. *The fundamental problem in common-property resource management is how to devise institutions that allow for decentralized decision making while at the same time circumventing the 'prisoner's dilemma', which if not resolved almost inevitably leads to resource depletion, economic impoverishment, or both, [224].*

giocatore 1	giocatore 2	P_1	P_2
tradisce (D)	tradisce (D)	1	1
tradisce (D)	coopera (C)	5	0
coopera (C)	tradisce (D)	0	5
coopera (C)	coopera (C)	3	3

Tabella 1.1: Matrice di punteggio (*payoff matrix*) per il gioco del dilemma del prigioniero: P_i è il punteggio per il giocatore i .

di comportamento come una stringa di tre lettere. Ad esempio, RRR rappresenta la sequenza nella quale ambedue le parti hanno cooperato durante le tre mosse, mentre SSP rappresenta la sequenza nella quale per due volte il primo giocatore ha cooperato e poi si è deciso a tradire.

Successivamente, la sequenza di tre lettere viene utilizzata per generare un numero tra 0 e 63 (si noti che 64 è il numero di tutte le sequenze possibili in tre turni: $4 \times 4 \times 4 = 64$), e quindi, usando una rappresentazione in base 4 e ponendo: $CC = R = 0$, $DC = T = 1$, $CD = S = 2$, $DD = P = 3$. In questa codifica, ad esempio il comportamento PPP corrisponde a $3 \times 4^2 + 3 \times 4^1 + 3 \times 4^0 = 63$, mentre RRR corrisponde a $0 \times 4^2 + 0 \times 4^1 + 0 \times 4^0 = 0$, analogamente SST corrisponde a $2 \times 4^2 + 2 \times 4^1 + 1 \times 4^0 = 41$ e così via. Utilizzando la codifica precedente, Axelrod definisce una particolare *strategia* (basata sulle ultime tre mosse) come una stringa di 64 bit, ove, ad esempio, 0 corrisponde a C (cooperazione) e 1 a D (defection, tradimento). Usando questo schema, un 1 nella prima posizione della stringa significa la regola $RRR \rightarrow D$, un 0 nella quarta posizione significa la regola $RRP \rightarrow C$ e così via.

In definitiva, una strategia può essere rappresentata da una stringa di 64 bit, ove ogni bit indica per ognuna delle 64 possibili storie la mossa da fare. Per permettere la definizione della strategia all'inizio del gioco, è necessario specificare tre ipotetiche mosse (*initial premises*); questo richiede ulteriori 6 bit portando a 70 la lunghezza della stringa binaria che rappresenta il *cromosoma* del giocatore nel processo di evoluzione.

L'algoritmo genetico di Axelrod per imparare una strategia procede allora nei seguenti quattro passi

1. Si sceglie una popolazione iniziale. Ad ogni giocatore viene assegnata una stringa di 70 bit, che rappresenta nel significato discusso in precedenza una strategia.
2. Si testa ogni giocatore per determinarne la sua efficienza. Ogni giocatore usa la strategia definita dal suo cromosoma per giocare con altri giocatori. Il punteggio del giocatore è la media dei punteggi (basati sulla Tabella 1.1) fatta su tutti i giochi effettuati.
3. Si selezionano i giocatori (le strategie) per la riproduzione. Vengono selezionati i giocatori che possiedono un punteggio più alto di una deviazione standard sopra la media.
4. I giocatori (le strategie) selezionate vengono accoppiate a caso per generare nuove strategie mediante gli operatori genetici di crossover e di mutazione.

Alla fine dei quattro passi si ha una nuova generazione di strategie che mostrano (nel senso del Teorema degli schemata) modelli di comportamento più efficienti delle strategie precedenti. In ogni generazione le strategie con punteggi più alti hanno maggiori probabilità di concorrere alla costruzione della strategia ottimale.

Mediante il programma delineato in precedenza, Axelrod ha ottenuto interessanti risultati. Partendo da una strategia strettamente casuale, l'algoritmo genetico evolve verso strategie la cui qualità è almeno comparabile con i risultati ottenuti con le diverse procedure note (di natura essenzialmente empirica).

Alcuni modelli di comportamento che ricorrono nella maggior parte delle strategie scoperte dall'algoritmo, sono

- continua a cooperare dopo tre cooperazioni: C dopo $(CC)(CC)(CC)$;
- tradisci dopo che l'avversario ha cominciato a farlo: D dopo $(CC)(CC)(CD)$;
- continua a cooperare dopo che la cooperazione è stata ristabilita: C dopo $(CD)(DC)(CC)$
- continua a collaborare dopo un iniziale tradimento: C dopo $(DC)(CC)(CC)$
- tradisci dopo tre vicendevoli tradimenti: D dopo $(DD)(DD)(DD)$.

Per maggiori dettagli si veda [57], [921] e per generalizzazioni [1180].

Il problema del commesso viaggiatore (*The Travelling Salesman Problem*). Il problema consiste nella ricerca del cammino più breve per visitare, una ed una sola volta, un gruppo specificato di città. Si tratta di un modello, molto studiato nella letteratura, di problemi di *ottimizzazione combinatoria* (problemi che interessano arrangiamenti di un numero discreto di oggetti). Altri applicazioni nello stesso contesto sono: problemi di impacchettamento (*bin packing*), problemi di schedulazione (*job shop scheduling*) [697], [1027], [804].

Riconoscimento di forme (*Pattern recognition*) con applicazioni alle *learning machines* e ai *classifier systems*, si veda in particolare [869], e [408] per una applicazione allo studio del Sistema Immunitario.

Analisi di immagini (*Image processing*), con applicazioni alle immagine biomediche e alle immagini ottenute da satelliti [83], [84].

Problemi di controllo [804], [83], [84].

Biologia molecolare (*protein folding problem*) [292], [293], [999], [637].

1.2 Algoritmi Simulated Annealing

L'idea alla base degli algoritmi *Simulated Annealing* (SA) è una simulazione del processo di ricottura (annealing) di un metallo (vetro, ...). Se un metallo, portato ad una determinata temperatura, viene raffreddato in maniera sufficientemente lenta, vengono eliminati gli sforzi interni e la sua struttura interna raggiunge uno stato di *energia minima*, con proprietà di minore fragilità. Se, al contrario, il metallo viene raffreddato rapidamente, tale stato di energia minima può non essere raggiunto. Questo concetto del processo naturale di ricerca dello stato di minima energia può essere utilizzato per trovare il punto di ottimo di una funzione non lineare

e il metodo che si ottiene è chiamato *simulated annealing*: il processo di raffreddamento rapido può essere visto come equivalente alla ricerca di un minimo locale della funzione relativa al livello di energia, mentre il raffreddamento lento corrisponde alla ricerca dello stato di energia ideale o al minimo globale della funzione.¹⁸

Il processo di raffreddamento può essere implementato mediante la distribuzione di probabilità di Boltzmann degli stati di energia, data da

$$P(E) = e^{-E/kT} \quad (1.9)$$

ove $P(E)$ è la probabilità di E , un particolare stato di energia, k è la costante di Boltzmann e T è la temperatura.

Diamo un'idea generale della procedura, introdotta indipendentemente in [649] e in [203], rinviando per un approfondimento, ad esempio a [679], [594], [981], [2].

Sia $f(\mathbf{x})$, $x \in \mathbb{R}^n$ una funzione non lineare da minimizzare, l'algoritmo procede attraverso i seguenti passi

1. $k = 0$, $p = 0$, \mathbf{x}^k stima iniziale della soluzione scelta arbitrariamente e temperatura iniziale T_p arbitraria.
2. Sia \mathbf{x}^{k+1} una nuova stima della soluzione (calcolata, ad esempio, in maniera random (distribuzione uniforme)) nell'intorno di \mathbf{x}^k e $\Delta f = f(\mathbf{x}^{k+1}) - f(\mathbf{x}^k)$, allora
 - se $\Delta f < 0$ si accetta \mathbf{x}^{k+1} come nuovo valore.
 - se $\Delta f > 0$ si accetta il nuovo valore \mathbf{x}^{k+1} con probabilità $\exp(-\Delta f/T_p)$, ossia, per sorpassare eventuali minimi locali, si accetta un temporaneo aumento nella funzione obiettivo, ma con probabilità decrescente all'aumentare di Δf .¹⁹
 - $k = k + 1$
3. Si ripete da (2) fino ad avere una variazione di f al di sotto di un test prefissato.
4. per spostarsi da eventuali minimi locali, si abbassa la temperatura utilizzando un processo da scegliere opportunamente $T_{p+1} = g(T_p)$, si pone $p = p + 1$ e si ripete da (2) fino a che non si hanno significativi (rispetto ad un test prefissato) cambiamenti nella funzione utilizzando la diminuzione della temperatura.

I punti più delicati della procedura sono la scelta della temperatura iniziale e la variazione della temperatura nel passo (4), che hanno fatto oggetto di numerose ricerche, per le quali si rinvia alla bibliografia citata.

¹⁸Annealing is the physical process of heating up a solid until it melts, followed by cooling it down until it crystallizes into a state with a perfect lattice. During this process, the free energy of the solid is minimized. Practice shows that the cooling must be done carefully in order not to get trapped in locally optimal lattice structures with crystal imperfections. In combinatorial optimization, we can define a similar process. This process can be formulated as the problem of finding - among a potentially very large number of solutions - a solution with minimal cost. Now, by establishing a correspondence between the cost function and the free energy, and between the solutions and the physical states, we can introduce a solution method in the field of combinatorial optimization based on a simulation of the physical annealing process. The resulting method is called Simulated Annealing. . . . The converse of annealing is a process known as quenching in which the temperature is instantaneously lowered. This results in meta-stable state [2].

Altri nomi che sono stati utilizzati per indicare l'algoritmo sono: *Monte Carlo annealing*, *probabilistic hill climbing*, *statistical cooling*, *stochastic relaxation*.

¹⁹La regola alla base del passo 2 è nota come *Metropolis criterion*.

1.2.1 Una implementazione dell'algoritmo

La funzione `asaq` fornisce una semplice implementazione dell'algoritmo, nella forma proposta da Inber [594].

```
function [fnew,xnew]=asaq(func,x,maxstep,qf,lb,ub,tinit)
% Approssima il minimo globale di una funzione
% utilizzando il metodo di simulated annealing.
%
% func: funzione da minimizzare
% x: approssimazione iniziale, vettore colonna
% maxstep: numero massimo di iterazioni principali
% qf: fattore di smorzamento (quenching) nell'intervallo (0,1)
% piccoli valori di qf possono rallentare la convergenza,
% valori vicini a 1 accelerano la convergenza
% ma possono non fornire l'ottimo globale
% lb and ub sono i limiti inf. e sup. per le variabili x
% tinit: temperatura iniziale
% Valori suggeriti: maxstep = 200, tinit = 100, qf = 0.9
%
% Inizializzazione
xold=x;
fold=feval(func,x);
n=length(x);lk=n*10;
% fattore di smorzamento q
q=qf*n;
nv=log(maxstep*ones(n,1));
mv=2*ones(n,1);
c=mv.*exp(-nv/n);
t0=tinit*ones(n,1);tk=t0;
a=lb*ones(n,1);b=ub*ones(n,1);
k=1;
% ciclo principale
for mloop = 1:maxstep
    for tempkloop=1:lk
        % scelta random di xnew nell'intorno
        fold=feval(func,xold);
        u=rand(n,1);
        y=sign(u-0.5).*tk.*((1+ones(n,1)./tk).^abs((2*u-1))-1));
        xnew=xold+y.*(b-a);
        fnew=feval(func,xnew);
        % Test per il miglioramento
        if fnew <= fold
            xold=xnew;
        elseif exp((fold-fnew)/norm(tk))>rand
            xold=xnew;
```

```

    end
end
% aggiornamento dei valori tk
tk=t0.*exp(-c.*k^(q/n));
k=k+1;
end
tf=tk;

```

Come illustrazione, consideriamo la minimizzazione della seguente funzione

$$f(\mathbf{x}) := 0.5(x_1^4 - 16x_1^2 + 5x_1) + 0.5(x_2^4 - 16x_2^2 + 5x_2) - 10 \cos(4(x_1 + 2.9035)) \cos(4(x_2 + 2.9035)) \quad (1.10)$$

implementata nella funzione `fsimul.m`

```

function fv=fsimul(x)
fv=0.5*(x(1)^4-16*x(1)^2+5*x(1))+0.5*(x(2)^4-16*x(2)^2+5*x(2))-...
10*cos(4*(x(1)+2.9035)).*cos(4*(x(2)+2.9035));

```

Come è illustrato dalla Figura 1.4 la funzione presenta numerosi punti di minimo locale e l'ottimo globale è raggiunto in $x_1 = x_2 = -2.9035$.

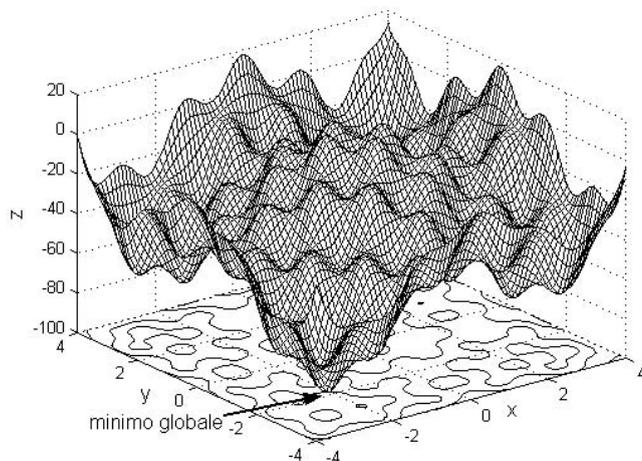


Figura 1.4: Grafico delle curve di livello della funzione (1.10).

L'applicazione dell'algoritmo precedente fornisce i seguenti risultati.

```

>>[fnew, xnew]=asqa('fsimul',[0 0]',200,.9,-5,5,100)
fnew =
    -68.4436
xnew =
     3.2537
    -2.9031

```

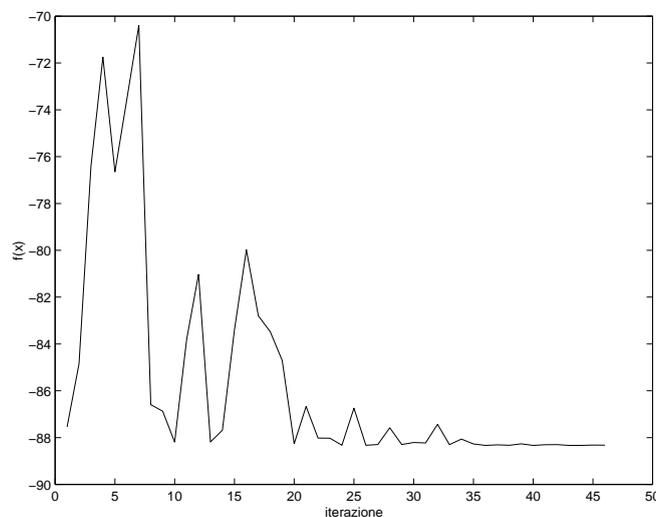


Figura 1.5: Valori della funzione (1.10) per le iterazioni da 75 a 120.

L'algoritmo si è arrestato su un minimo locale. Applicando nuovamente la funzione si ottiene

```
>>[fnew, xnew]=asqa('fsimul',[0 0]',200,.9,-5,5,100)
fnew =
    -88.3323
xnew =
    -2.9035
    -2.9038
```

In questo caso si è ottenuto il minimo globale. In Figura 1.5 è rappresentato l'andamento della funzione obiettivo durante alcune iterazioni. Esso mostra, come discusso in precedenza, la possibilità che si verifichino aumenti della funzione obiettivo.

Per risultati di convergenza (in termini probabilistici) del metodo si rinvia ad esempio a [2], al quale si rinvia anche per un'interessante generalizzazione del metodo, la *Boltzmann machine*.²⁰

²⁰The Boltzmann machine is a neural network model and belongs to the class of connectionist models. A Boltzmann machine consists of a large network of simple computing elements, called units, that are connected in some way. The units can have two states, either 'on' or 'off', and the connections have real-valued strengths that impose local constraints on the states of the individual units. A consensus function give a quantitative measure for the 'goodness' of a global configuration of the Boltzmann machine, determined by the states of all individual units. Massive parallelism and distributed representations are the salient feature of Boltzmann machines. These features lead to a conceptually simple, yet powerful cooperative computational model, that can be viewed as an interesting architectural blueprint for future parallel computers that are suitable for parallel execution of the simulated annealing algorithm. Furthermore, the model can cope with higher-order optimization problems such as learning. Its structure and its capability to learn by self-organisation justify a comparison with the human brain [2].

1.2.2 Alcune applicazioni

Come illustrazione di applicazione pratica del metodo, consideriamo alcune classiche situazioni.

Travelling Salesman Problem (TSP) Se n è il numero di città e $D = [d_{ij}]$ è la matrice i cui elementi denotano la distanza tra la città i e la città j , il problema consiste nel trovare il percorso più breve visitando esattamente una ed una sola delle città e ritornando al punto di partenza.

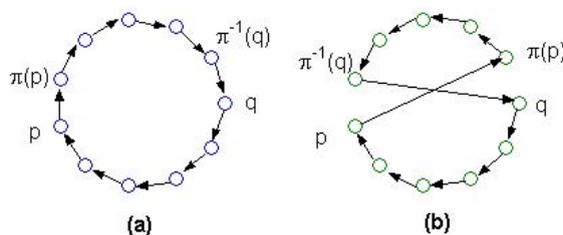


Figura 1.6: Due soluzioni del TSP ottenute con scambio di due città.

Il metodo simulated annealing può essere implementato nel seguente modo.

- Lo spazio delle soluzioni \mathcal{S} è rappresentato dall'insieme di tutte le permutazioni cicliche $\pi = (\pi(1), \dots, \pi(n))$, ove $\pi(i), i = 1, \dots, n$, denota la successiva città a partire dalla città nel percorso rappresentato da π . Si hanno i vincoli: $\pi^l(i) \neq i, l = 1, \dots, n - 1$ e $\pi^n(i) = i$, per ogni i .
- La funzione costo, da minimizzare è scelta nel modo seguente

$$f(\pi) := \sum_{i=1}^n d_{i,\pi(i)}$$

che corrisponde alla lunghezza del percorso relativo a π . La dimensione di \mathcal{S} è data da $(n - 1)!$.²¹

- Nuove soluzioni possono essere generate scegliendo due città arbitrarie p e q e invertendo la sequenza nella quale le città tra le città p e q sono attraversate cfr. Figura 1.6.
- La differenza nella funzione costo può essere calcolata nel seguente modo

$$\Delta f = -d_{p,\pi(p)} - d_{\pi^{-1}(q),q} + d_{p,\pi^{-1}(q)} + d_{\pi(p),q}$$

²¹Nel caso *simmetrico*, ossia quando per coppia di città A e B la distanza da A a B è la stessa di quella da B a A, il numero delle soluzioni si 'riduce' a $(n-1)/n!$.

Max Cut Problem I problemi di partizionamento di grafi (min cut or max cut partitioning, pesati o no) costituiscono una vasta classe di problemi di ottimizzazione combinatoria, con rilevanti applicazioni pratiche ([440], [1098]). Il problema può essere formulato nel seguente modo: *dato un grafo $G = (V, E)$ con pesi positivi sugli archi, trovare una partizione di V in due insiemi disgiunti V_0 e V_1 in maniera che la somma dei pesi degli archi di E che hanno un estremo in V_0 e un estremo in V_1 sia massima.*

Il metodo simulated annealing può essere applicato nel seguente modo.

- Lo spazio delle soluzioni consiste di tutte le possibili partizioni dell'insieme V nei due insiemi V_0 e V_1 .
- La funzione costo, che è da massimizzare, è scelta come

$$f(V_0, V_1) = \sum_{\{u,v\} \in \delta(V_0, V_1)} w(\{u, v\})$$

ove $w(\{u, v\})$ indica il peso dell'arco $\{u, v\} \in E$ e $\delta(V_0, V_1)$ il *cut* di una partizione di V in V_0 e V_1 , ossia

$$\delta(V_0, V_1) = \{\{u, v\} \in E \mid u \in V_0 \wedge v \in V_1\}$$

- Nuove soluzioni sono generate scegliendo in maniera random un vertice $u' \in V$ e muovendolo da V_0 a V_1 se $u' \in V_0$, o viceversa nel caso contrario. La differenza nel costo è allora data da

$$\sum_{\{u',v\} \in E \setminus \delta(V_0, V_1)} w(\{u', v\}) - \sum_{\{u',v\} \in \delta(V_0, V_1)} w(\{u', v\})$$

Placement Problem *Dato un insieme di n blocchi rettangolari e un insieme di pesi $w_{ij}, i, j = 1, \dots, n$, il problema consiste nel trovare un placement, ossia un'assegnazione dei blocchi a punti di una griglia rettangolare, in modo tale che i blocchi non si sovrappongano e che la funzione costo data dalla somma pesata*

$$f = A + \lambda C$$

sia minima, ove A denota l'area del rettangolo che contiene tutti i blocchi, e C un termine di connessione dato da

$$\sum_{i=1}^n \sum_{j=i+1}^n w_{ij} d_{ij} \quad (1.11)$$

ove d_{ij} indica la distanza tra i blocchi i e j in un particolare placement; λ indica un fattore di peso positivo.

Si tratta di problemi ben noti nel campo delle *facilities layout* ([411]) e delle *VLSI layout* ([1035]) e costituiscono una classe di problemi pratici considerati 'dirty', in quanto per essi è assai difficile costruire algoritmi di approssimazione efficienti. In effetti, il placement problem è NP-completo.²²

L'algoritmo simulated annealing può essere implementato nel seguente modo.

²²Ricordiamo che un algoritmo è detto *deterministico* se ad ogni punto dell'esecuzione vi è, al più, un solo modo di procedere, ossia il successivo passo è univocamente determinato, mentre è detto *non deterministico* se vi è almeno un punto nel quale vi sono due o più modi di procedere (con scelta arbitraria). In particolare, un algoritmo è detto *stocastico* se per tutte le alternative sono note le corrispondenti probabilità.

- Lo spazio delle soluzioni è scelto come l'insieme di tutti i placement, e quindi consiste sia delle soluzioni ammissibili, cioè senza sovrapposizioni, che delle soluzioni con sovrapposizioni.
- La funzione costo, da minimizzare, usualmente contiene tre termini

$$f = \lambda_A f_A + \lambda_W f_W + \lambda_O f_O$$

ove f_A indica l'area del rettangolo che inviluppa i blocchi, f_W la somma pesata (1.11) e f_O la quantità di sovrapposizione nel displacement assegnato (usata come termine di penalizzazione). Le costanti λ_A , λ_W e λ_O sono fattori positivi da scegliere convenientemente.

- Nuove soluzioni sono generate assegnando un sottoinsieme dei blocchi a nuovi grid point. Questo può essere, evidentemente, realizzato in diversi modi, in dipendenza anche dalle applicazioni concrete.

Una panoramica di applicazioni Allo scopo di mostrare la versatilità degli algoritmi di simulated annealing viene presentato un elenco parziale di applicazioni 'reali' ([2]):

Matching Problems, Quadratic Assignment Problems, Linear Arrangement Problems, Graph Colouring Problems, Scheduling Problems, VLSI Design (Placement Problems, Routing Problems, Array Logic Minimization Problems, Testing Problems), Facilities Layout, Image Processing, Code Design, Biology, Optimization Problems.

Un campo interessante di ricerca nell'ambito degli algoritmi simulated annealing, ma ovviamente anche nell'ambito degli altri algoritmi considerati in questo capitolo, è la loro implementazione su calcolatori ad *architettura parallela*. Per un'introduzione, e con riguardo in particolare agli algoritmi simulated annealing, si veda [2] Ch. 6.

Ricordiamo inoltre che un algoritmo è di *complessità polinomiale* quando il numero di passi computazionali necessari per eseguire l'algoritmo in corrispondenza ad un determinato problema è dell'ordine $O(n^r)$, ove r è un intero fissato e n è il *size* del problema, mentre è di *complessità esponenziale* quando è dell'ordine $O(c^n)$, ove c è una costante positiva.

Una classe di problemi è chiamata NP (*non deterministic polynomial*), quando per tali problemi tutti gli algoritmi deterministici noti sono di complessità esponenziale, ma vi sono algoritmi non deterministici che richiedono un costo computazionale di tipo polinomiale.

Un problema è NP-hard (NP-arduo) se la possibilità di risolverlo con un costo polinomiale rende possibile la risoluzione di tutti i problemi nella classe NP con costo polinomiale. Alcuni problemi NP-hard sono anche in NP: essi sono chiamati NP-complete. Pertanto, se un problema NP-complete può essere risolto con un algoritmo di complessità polinomiale, allora *tutti* i problemi della classe NP possono essere risolti con un costo polinomiale.

Una questione importante nella teoria della complessità è se $P=NP$ (P : *Polynomial time problem*) o $P \neq NP$, ossia se esiste un algoritmo deterministico per risolvere tutti i problemi della classe NP con costo polinomiale.

Tra i più noti problemi NP-complete segnaliamo, in particolare: il problema decisionale della soddisfattibilità (data una forma normale congiuntiva, ossia una sequenza di una o più clausole, definite a loro volta come una sequenza di una o più variabili logiche, possibilmente negate, separate dall'operatore *or*, separate dall'operatore *and*, trovare gli assegnamenti di valori delle variabili che la soddisfano), il problema decisionale del sottografo completo, il problema decisionale del numero cromatico (dato un grafo e un intero positivo k , stabilire se il grafo può essere colorato con k colori), il problema decisionale dello zaino (come introdurre oggetti di dimensioni date dagli interi a_1, a_2, \dots, a_n in uno zaino o *knapsack*) di capacità data dall'intero r), il problema decisionale del commesso viaggiatore (TSP), il problema decisionale delle scatole (bin packing, allocazione di risorse).

Per un approfondimento dell'argomento si veda, ad esempio, [440].

1.3 Ant computers

Gli *ant computers* (o *ant colony optimization*) sono sistemi di intelligenza artificiale che traggono l'ispirazione dal comportamento di colonie reali di formiche.²³

Le formiche (reali) hanno la capacità di trovare il cammino più corto (shortest path) da una sorgente di cibo al nido ([86], [479]) senza l'aiuto visivo ([564]). Inoltre, esse sono capaci di adattarsi ai cambiamenti nell'ambiente, ossia di trovare un nuovo cammino più breve se il precedente non è più utilizzabile per la presenza di un ostacolo.

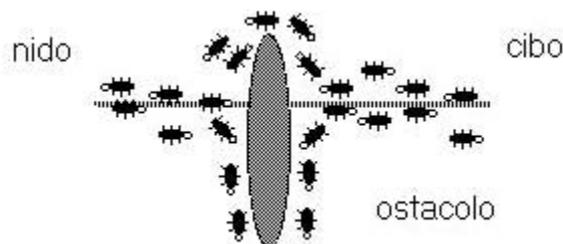


Figura 1.7: Cammino iniziale delle formiche in presenza di un ostacolo.

E' noto che il principale strumento utilizzato dalle formiche per formare e mantenere un percorso è una traccia di *ferormone*²⁴. Le formiche depositano una certa quantità di ferormone mentre camminano, e ciascuna formica preferisce, in media, seguire la direzione che risulta *più* ricca di ferormone. Questo comportamento elementare delle formiche reali può essere utilizzato per spiegare come esse possano trovare il cammino più breve che ricollega una linea interrotta dalla presenza improvvisa di un ostacolo. Le Figure 1.7 e 1.8 illustrano schematicamente il fenomeno²⁵.

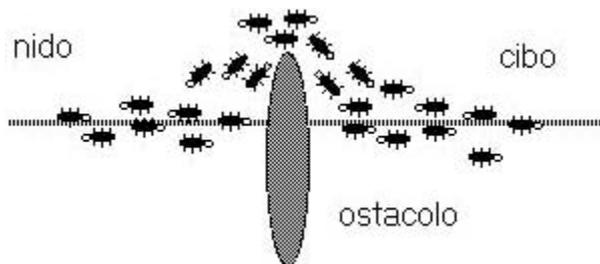


Figura 1.8: Cammino ottimizzato delle formiche in presenza di un ostacolo.

All'apparire dell'ostacolo, le formiche che si trovano proprio di fronte all'ostacolo non possono continuare a seguire la traccia di ferormone e devono scegliere tra muoversi a destra o a sinistra dell'ostacolo. A questo punto la probabilità di scelta della direzione è la stessa sia da una parte dell'ostacolo che dall'altra.

E' interessante notare che le formiche che hanno scelto, inizialmente per caso, il cammino più breve intorno all'ostacolo ricostituiranno la traccia interrotta di ferormone più rapidamente

²³ "Va' dalla formica, o pigro, guarda le sue abitudini e diventa saggio", **Proverbi, 6,6**.

²⁴pheromone: any substance secreted by an animal which influences the behavior of other individuals of the same species.

²⁵Per risultati sperimentali ottenuti con le formiche *Linepithaema humile* si veda, ad esempio, [118].

rispetto a quelle che hanno scelto il cammino più lungo. Pertanto, il cammino più breve riceverà una maggiore quantità di ferormone nell'unità di tempo, con la conseguenza che un numero più alto di formiche sceglie successivamente il cammino più breve. In seguito a questo processo di feedback positivo²⁶, rapidamente tutte le formiche sceglieranno il cammino più breve (cfr. Figura 1.8).

1.3.1 Ant system

Daremo ora un'idea di come la metafora della colonia di formiche può essere utilizzata per la costruzione di un algoritmo di ottimizzazione (brevemente, AS: Ant System). Come esempio illustrativo verrà considerato il problema del commesso viaggiatore.²⁷

Ricordiamo che il problema del commesso viaggiatore (TSP, Travelling Salesman Problem) consiste nel trovare il cammino più breve tra n città visitando ciascuna una ed una sola volta e ritornando al punto di partenza.

Indichiamo con d_{ij} la lunghezza del cammino tra le città i e j . In un TSP euclideo si ha: $d_{i,j} := ((x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2)^{1/2}$, ove (x_i, y_i) , (x_j, y_j) sono le rispettive coordinate della città i e j . Un problema TSP può essere rappresentato da un grafo pesato (N, E) , dove N è l'insieme dei nodi (città) e E è l'insieme degli archi tra le città, pesati dalle distanze.

Sia $b_i(t)$ ($i = 1, 2, \dots, n$) il numero di ant²⁸ presenti nella città i al tempo t e sia

$$m = \sum_{i=1}^n b_i(t)$$

il numero totale di ant.

Ogni ant è un semplice agente con le seguenti caratteristiche

- quando si sposta dalla città i alla città j lascia una sostanza, chiamata *trail* (traccia), sull'arco (i, j) ;
- sceglie la città in cui spostarsi con una probabilità che è una funzione della distanza e della quantità di trail presente sul corrispondente arco;
- per forzare gli ant a percorrere legal (permessi) tour, i passaggi a città già visitate sono proibiti fino a che il tour è completato.

²⁶Un processo feedback positivo (autocatalico) è un processo che rinforza se stesso; nel contesto in considerazione: la preferenza delle formiche per livelli più alti di ferormone rende l'accumulazione di ferormone sempre più elevata sul cammino più breve.

²⁷Le applicazioni reali dei sistemi ant riguardano in particolare (cfr. ad esempio [117], [118] e **link** 4) i seguenti settori: *network routing*, *graph colouring*, *quadratic assignment*, *machine scheduling*, *multiple knapsack*, *frequency assignment*, *sequential ordering*. Altri comportamenti delle società di formiche, o anche di altri animali, in particolare api, vespe . . . , possono essere assunti come metafore per la costruzione di algoritmi di ottimizzazione. Si pensi, ad esempio, alla distribuzione ottimale dei compiti (task allocation) e all'ordinamento spaziale delle covate (brood sorting). In generale, con il termine *swarm intelligence* si intende un insieme di agenti in grado di comunicare tra loro direttamente o indirettamente e che, collettivamente, sono in grado di risolvere problemi di vario tipo ([117]).

²⁸Per il seguito si utilizzerà, per uniformità con la letteratura sull'argomento, il termine inglese ant per indicare le formiche (artificiali); medesima scelta per altri termini tecnici.

Sia $\tau_{ij}(t)$ l'intensità di trail sull'arco (i, j) al tempo t . Ogni ant al tempo t sceglie la prossima città, ove si troverà al tempo $t + 1$. Pertanto, se si chiama una *iterazione* dell'algoritmo AS gli m movimenti eseguiti dagli m ant nell'intervallo $(t, t + 1)$, allora ad ogni n iterazioni dell'algoritmo (un *ciclo*) ogni ant ha completato un tour. A questo punto la trail intensity è aggiornata mediante la seguente formula

$$\tau_{ij}(t + 1) = \rho \tau_{ij}(t) + \Delta\tau_{ij}(t, t + 1) \quad (1.12)$$

ove ρ è un coefficiente tale che $(1 - \rho)$ rappresenta l'evaporazione di trail e

$$\Delta\tau_{ij}(t, t + 1) = \sum_{k=1}^m \Delta\tau_{ij}^k(t, t + 1)$$

e $\Delta\tau_{ij}^k(t, t + 1)$ è la quantità per unità di lunghezza di sostanza trail (ferormone nelle ant naturali) depositato sull'arco (i, j) dalla k -ma ant tra il tempo t e $t + 1$.

L'intensità di trail al tempo 0, $\tau_{ij}(0)$ è scelta in maniera arbitraria (ad esempio, valori piccoli uguali per tutti gli archi (i, j)). Il coefficiente ρ è posto < 1 per evitare un'accumulazione senza limiti di trail.

Per soddisfare il vincolo che ogni ant visiti n differenti città, si associa ad ogni ant una struttura di dati, chiamata *tabu list*, che memorizza le città già visitate al tempo t e proibisce all'ant di visitarle ancora prima che il tour sia completato. Quando un tour è completato la *tabu list* viene vuotata e l'ant è di nuovo libero di scegliere il suo cammino. In pratica si definisce un vettore \mathbf{tabu}_k che contiene la *tabu list* dell'ant k -mo; l'elemento $\mathbf{tabu}_k(s)$ contiene la città s -ma visitata dall'ant k nel corrente tour.

Chiamando *visibility* η_{ij} la quantità $1/d_{ij}$ si definisce la probabilità di transizione dalla città i alla città j dell'ant k -ma nel modo seguente

$$p_{ij}(t) = \begin{cases} \frac{[\tau_{ij}]^\alpha [\eta_{ij}]^\beta}{\sum_{r \in \text{allowed}} [\tau_{ir}]^\alpha [\eta_{ir}]^\beta} & \text{se } j \in \text{allowed} \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (1.13)$$

ove $\text{allowed} = \{j : j \notin \mathbf{tabu}_k\}$ e α e β sono parametri che possono essere utilizzati per calibrare la relativa importanza della trail rispetto alla visibility. Allora la probabilità di transizione è un compromesso tra la visibility (città vicine dovrebbero essere scelte con alta probabilità) e la trail intensity (se su un arco (i, j) vi è un grosso traffico allora esso è altamente desiderabile, con conseguente implementazione del processo autocatalitico).

In corrispondenza a differenti modi di calcolare $\Delta\tau_{ij}^k(t, t + 1)$ e di quando aggiornare $\tau_{ij}(t)$ si hanno differenti implementazioni dell'algoritmo ant. A titolo di esemplificazione, nel seguito discuteremo brevemente tre differenti scelte, indicate rispettivamente come *Ant-density*, *Ant-quantity* e *Ant-cycle*.

1.3.2 Algoritmi Ant-density e Ant-quantity

Nel modello Ant-density viene depositata sull'arco (i, j) una quantità Q_1 di trail per ogni unità di lunghezza, ogni volta che un ant si sposta da i a j ; Analogamente, nel modello Ant-quantity viene depositata una quantità Q_2/d_{ij} .

Pertanto, nel modello A-density si ha

$$\Delta\tau_{ij}^k(t, t+1) = \begin{cases} Q_1 & \text{se l'ant } k\text{-mo si sposta da } i \text{ a } j \text{ tra } t \text{ e } t+1 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (1.14)$$

e nel modello A-quantity

$$\Delta\tau_{ij}^k(t, t+1) = \begin{cases} \frac{Q_2}{d_{ij}} & \text{se l'ant } k\text{-mo si sposta da } i \text{ a } j \text{ tra } t \text{ e } t+1 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (1.15)$$

Nel modello Ant-quantity l'aumento di trail intensity è inversamente proporzionale a d_{ij} , ossia gli intervalli più corti sono resi più desiderabili dagli ant.

Gli algoritmi possono essere schematizzati nel seguente modo

1. initialize

- set $t := 0$ % t è il contatore tempo
- per ogni arco (i, j) si assegna un valore iniziale τ_{ij} per l'intensità di trail e si pone $\Delta\tau_{ij}(t, t+1) := 0$.
- poni $b_i(t)$ ant su ogni nodo i % $b_i(t)$ è il numero di ants sul nodo i al tempo t
- set $s := 1$ % s è l'indice in **tabu**
- for $i=1$ to n do
 - for $k=1$ to $b_i(t)$ do
 - tabu** _{k} (s) := i % la città di partenza è il primo elemento della lista **tabu** relativa al k -mo ant

2. repeat until la lista **tabu** è completa % ossia dopo $(n-1)$ passi

2.0 set $s = s + 1$

2.1 for $i = 1$ to n do % per ogni città

for $k = 1$ to $b_i(t)$ do % per ogni ant k -mo sulla città i non ancora mosso

* Scegli la città j verso la quale muoversi, con probabilità $p_{ij}(t)$ data dall'equazione (1.13).

* Muovi l'ant k -mo a j % questa istruzione crea il nuovo valore $b_j(t+1)$

Insert nodo j in **tabu** _{k} (s)

Set

* $\Delta\tau_{ij}(t, t+1) := \Delta\tau_{ij}(t, t+1) + Q_1$ % (modello Ant-density)

* $\Delta\tau_{ij}(t, t+1) := \Delta\tau_{ij}(t, t+1) + Q_2/d_{ij}$ % (modello Ant-quantity)

2.2 Per ogni arco (i, j) calcola τ_{ij} mediante (1.12)

3. memorizza il tour più breve trovato finora

if ($NC < NC_{\max}$) o (non tutti gli ant hanno scelto lo stesso tour) % NC è il numero dei cicli

then

– si svuotano tutte le **tabu** list

– set $s := 1$

- for $i=1$ to n do
 - for $k=1$ to $b_i(t)$ do
 - $\text{tabu}_k(s) := i$ % dopo un tour l'ant k -mo è di nuovo nella posizione iniziale
 - set $t := t + 1$
 - set $\Delta\tau_{ij}(t, t + 1) := 0$ per ogni arco (i, j)
 - goto step 2
- else**
- **stop** (*stampa shortest tour*)

In maniera descrittiva, l'algoritmo funziona nel seguente modo. Al passo zero (tempo zero) si ha la fase di inizializzazione durante la quale vengono posizionati gli ant sulle differenti città e sugli archi viene depositata una trail intensity. Il primo elemento di ciascuna tabu list è posto uguale alla città di partenza. Successivamente, ogni ant si muove dalla città i alla città j scegliendo la città alla quale muoversi con una probabilità che è una funzione (dipendente da due parametri α e β) di due misure di desiderabilità: la prima, chiamata trail (τ_{ij}), da informazioni su quanti ant hanno scelto nel passato quello stesso arco (i, j) , la seconda, chiamata visibility (η_{ij}), dice che la città più vicina è più desiderabile. Quando $\alpha = 0$, l'algoritmo implementa un "probabilistic greedy search"²⁹, nel quale la successiva città è scelta solamente sulla base della sua distanza dalla città corrente. Quando $\beta = 0$, per guidare la ricerca viene utilizzato solo il ferormone.³⁰

Ogni volta che un ant fa un movimento, il trail che esso lasci sull'arco (i, j) è sommato al trail lasciato sullo stesso arco nel passato. Quando tutti gli anti si sono mossi, le probabilità di transizione sono calcolate mediante i nuovi valori di trail mediante le formule (1.12) e (1.13).

Dopo $n - 1$ movimenti la tabu list di ogni ant sarà piena; viene allora calcolato il cammino più breve trovato dagli m ant e tutte le tabu list sono svuotate. Il processo è iterato fino a che viene raggiunto un numero massimo di cicli (fissato dall'utilizzatore) oppure quando tutti gli ant eseguono lo stesso percorso (convergenza dell'algoritmo).

Si vede facilmente che la complessità dell'algoritmo è data da $O(N_c(m \cdot n^2 + n^3))$.

1.3.3 Algoritmo Ant-cycle

La differenza sostanziale rispetto agli algoritmi precedenti è nel fatto che la quantità $\Delta\tau_{ij}^k(t, t + 1)$ viene calcolata dopo un giro completo (n passi), anziché ad ogni passo. Più precisamente si ha

$$\Delta\tau_{ij}^k(t, t + 1) = \begin{cases} \frac{Q_3}{L_k} & \text{se l'ant } k\text{-mo si sposta da } i \text{ a } j \text{ tra } t \text{ e } t + 1 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (1.16)$$

ove Q_3 è una costante e L_k è la lunghezza del giro eseguito dall'ant k -mo. Tale modifica, che corrisponde all'utilizzo di un'informazione globale (lunghezza del giro) pare fornire risultati più interessanti (cfr. [117], [118], [335], [336], [764]).

²⁹ *Greedy algorithm (algoritmo "goloso"): an algorithm which always takes the best immediate, or local, solution while finding an answer. Greedy algorithms will always find the overall, or globally, optimal solution for some optimization problems, but may find less-than-optimal solutions for some instances of other problems. Greedy algorithms are usually quicker, since they don't consider possible alternatives.*

³⁰ Tipici valori dei parametri sono $m = n$, $\alpha = 1$, $\beta = 5$, $\rho = 0.5$, cfr. [118].

L'implementazione dell'algoritmo è del tutto simile a quella degli algoritmi precedenti e viene lasciata come esercizio.

1.4 Neural networks: modelli del cervello

Le *reti neurali* (neural networks, brevemente NN)³¹ si basano sull'idea di riprodurre alcune delle funzioni e capacità del cervello umano.

L'origine delle reti neurali è comunemente fatta risalire all'introduzione da parte di McCulloch e Pitts nel 1943 ([783]) di 'neuroni semplificati', presentati come modelli dei neuroni biologici e come componenti concettuali di circuiti per l'implementazione di funzioni logiche, quali AND, OR, NOT, OR ELSE, NOT, OR ELSE, eccetera.³²

Dopo un periodo di grande entusiasmo, lo studio delle reti neurali ha avuto per diversi anni una pausa di riflessione e il loro utilizzo è stato quasi totalmente abbandonato. Le cause vanno cercate in particolare nella carenza di opportune basi teoriche e la presenza di alcuni problemi apparentemente insolubili (si veda, ad esempio [810]).

Il riemergere dell'interesse nelle reti neurali alla fine degli anni '70 è dovuto da una parte ad alcuni importanti risultati teorici (con riferimento particolare all'algoritmo di *back-propagation*) e dall'altra all'introduzione nell'ambito dei calcolatori delle nuove *architetture parallele*.

Attualmente, le reti neurali costituiscono uno strumento importante per le applicazioni³³ e un settore di ricerca in piena evoluzione.

³¹Il settore è indicato anche con altri nomi, in particolare: *connectionist models*, *parallel distributed processing* o *neuromorphic models*. Più propriamente si dovrebbe parlare di *artificial neural networks*, in quanto emulazioni delle 'biological neural networks'.

³²Per una discussione approfondita dell'importanza e dell'influenza sulle ricerche successive del lavoro di McCulloch e Pitts si veda [278]. Può essere di interesse osservare che tale lavoro si inserisce, temporalmente, tra la *Turing machine* (Turing, 1937) e lo sviluppo dei primi calcolatori digitali *programmabili* (von Neumann, 1951). Dal sommario: *Because of the "all-or-none" character of nervous activity, neural events and the relations among them can be treated by means of propositional logic. It is found that the behavior of every net can be described in these terms, with the addition of more complicated logical means for nets containing circles; and that for any logical expression satisfying certain conditions, one can find a net behaving in the fashion it describes.*

³³Da [835] riprendiamo alcune applicazioni 'reali': *Business applications* (an adaptive channel equalizer, a word recognizer, a process monitor, a sonar classifier, a risk analysis system), *Aerospace* (high performance aircraft autopilot, flight path simulation, aircraft component fault detection), *Automotive* (automobile automatic guidance system, warranty activity analysis), *Banking* (check and other document reading, credit application evaluation), *Credit card activity checking* (neural networks are used to spot unusual credit card activity that might possibly be associated with loss of a credit card), *Defense* (weapon steering, target tracking, object discrimination, facial recognition, new kinds of sensors, sonar, radar and image signal processing including data compression, feature extraction and noise suppression, signal/image identification), *Electronics* (code sequence prediction, integrated circuit chip layout, process control, chip failure analysis, machine vision, voice synthesis, nonlinear modeling), *Entertainment* (animation, special effects, market forecasting), *Financial* (real estate appraisal, loan advisor, mortgage screening, corporate bond rating, credit-line use analysis, portfolio trading program, corporate financial analysis, currency price prediction), *Industrial* (to predict the output of industrial processes), *Insurance* (policy application evaluation), *Manufacturing* (process control, product design and analysis, process and machine diagnosis, visual quality inspection systems, project bidding, planning and management, dynamic modeling of chemical process system), *Medical* (cancer cell analysis, EEG and ECG analysis, prosthesis design, hospital expense reduction and quality improvement), *Robotics* (trajectory control, manipulator controllers, vision systems), *Speech*, (speech recognition, speech compression, text-to-speech synthesis), *Telecommunications* (image and compression, automated information services, real-time translation of spoken language), *Transportation* (routing systems, vehicle scheduling).

Nel seguito verranno presentati alcuni *elementi introduttivi*.

Per un opportuno approfondimento si può vedere, ad esempio [107], [1188], [497], [381], [951], [35], [508], [959], [81], [993], [390], [421], [31], [539], [1129], [664], [864]. Un aggiornamento ‘dinamico’ molto interessante è il **link** 5, sul quale è anche possibile trovare segnalazioni di ‘free software’. Tra l’abbondante e sofisticato ‘commercial software’ a disposizione, segnaliamo in particolare il Toolbox in Matlab [835].

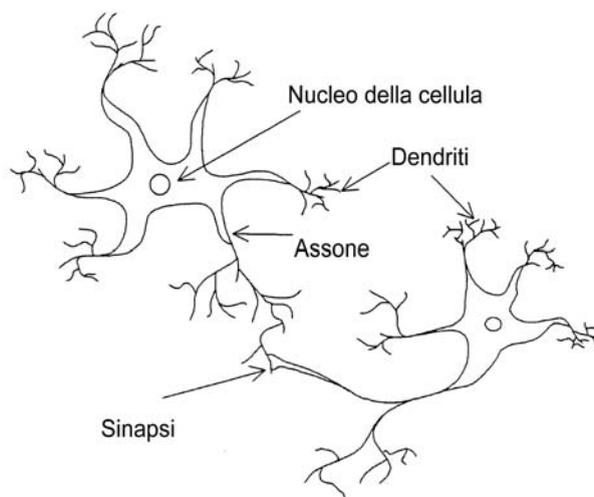


Figura 1.9: Rappresentazione schematica di un neurone.

1.4.1 Considerazioni introduttive

Una rete neurale (artificiale) può essere adeguatamente caratterizzata come un *modello computazionale* con particolari proprietà, come la capacità di adattarsi o imparare, di generalizzare, o di raggruppare (cluster) e organizzare i dati, e la cui implementazione è basata sul *calcolo massicciamente parallelo* (massively parallel processing).³⁴

Grosso modo, le reti neurali sono composte da elementi che operano in ‘modo analogo’ alle funzioni elementari dei *neuroni biologici* del cervello, rappresentati in maniera schematica in Figura 1.9. I neuroni del cervello sono ‘entità computazionali’, poste in comunicazione tra loro da un numero estremamente elevato di connessioni.³⁵

Le funzioni svolte da ogni neurone sono estremamente semplici da un punto di vista computazionale, ma l’enorme numero di neuroni e di interconnessioni, associato al forte parallelismo

³⁴In realtà, come si è visto in questo capitolo, altri modelli (non neurali) condividono alcune delle precedenti proprietà; una questione interessante, peraltro ancora non risolta, è stabilire per ogni settore particolare di applicazioni quale dei modelli è più conveniente.

³⁵Il sistema nervoso centrale umano è costituito (cfr. ad esempio [500], e Capitolo 2), approssimativamente, da $10^{11} - 10^{13}$ neuroni, collegati fra loro mediante fibre nervose, per un totale di circa $10^{15} - 10^{17}$ interconnessioni. Ciascun neurone, una cellula specializzata in grado di propagare un segnale elettrochimico, è costituito da tre parti: il *nucleo*, i *dendriti* (dendrites), e l'*assone* (axon). Funzionalmente, i dendriti ricevono dei segnali in ingresso, provenienti da altri neuroni, attraverso punti di connessione, detti *sinapsi*. I segnali vengono trasmessi al corpo del neurone, dove avviene una ‘somma pesata’ degli ingressi e se, durante un certo intervallo di tempo, tale somma risulta essere maggiore di un valore ‘soglia’ (*firing threshold*), il neurone attiva (*fires*) un segnale elettrochimico lungo l’assone.

delle strutture, fornisce al cervello una grande capacità di elaborazione e di memoria. Si tratta, comunque, di un sistema biologico estremamente complesso, del quale ancora poco si conosce, anche al più basso livello cellulare (si veda Capitolo 2).

Anche se le reti neurali artificiali non possono che essere delle ‘supersemplificazioni’ del modello biologico, esse riescono a ‘riprodurre’ alcune caratteristiche di comportamento globale del cervello, come, ad esempio, la capacità di apprendere dall’esperienza, la possibilità di generalizzare da situazioni conosciute e di estrarre caratteristiche rilevanti da ingressi, apparentemente privi di dati significativi.³⁶

Nella successiva introduzione delle reti neurali artificiali il punto di vista sarà principalmente quello di un ‘computer scientist’. In altre parole, esse saranno considerate come uno schema computazionale e l’analogia con il sistema biologico non sarà ulteriormente discussa, come pure non verranno analizzate le implicazioni di natura ‘psicologica’.

1.4.2 Elementi di base

Le reti neurali che considereremo nel seguito sono tutte variazioni sull’idea del *parallel distributed processing* (PDP), ossia l’architettura della rete è basata su elementi (*building blocks*) molto simili tra loro che eseguono le operazioni. In questa sezione discuteremo dapprima queste unità di processo (*processing units*) e le principali topologie di rete (*network topologies*). Successivamente presenteremo le strategie di apprendimento (*learning strategies*), come una base per un sistema adattivo.

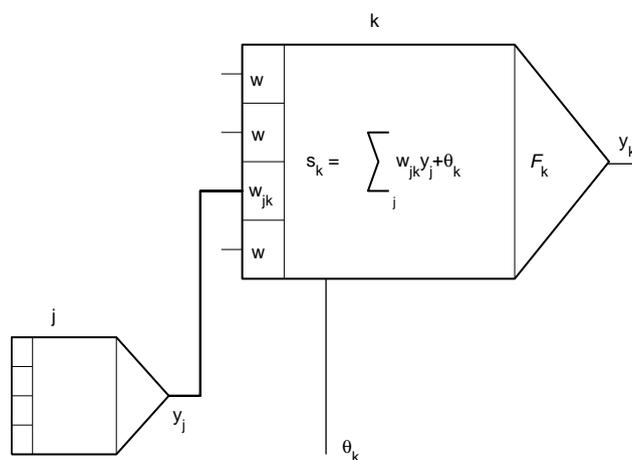


Figura 1.10: Componenti fondamentali di una rete neurale artificiale. La ‘propagation rule’ utilizzata è la ‘weighted summation’.

Un rete artificiale consiste di un insieme di processori elementari che comunicano tra loro mediante l’invio di segnali attraverso un grande numero di connessioni pesate.

³⁶Per contro, ‘condividono’ con il cervello alcune caratteristiche negative. In particolare esse sono schematizzabili come sistemi ‘black box’, alla quale si danno alcuni dati di ingresso e dalla quale si ricavano dei risultati in uscita, senza che sia possibile, generalmente, risalire al metodo di risoluzione, ossia alla funzione di trasferimento del sistema. Analogamente, ad esempio, alla incapacità dell’uomo di spiegare perché sia in grado di riconoscere (talvolta!) una persona, anche se in posizioni differenti, con diversa illuminazione e nonostante i cambiamenti dovuti al trascorrere del tempo.

In Figura 1.10 sono rappresentati in maniera schematica le componenti fondamentali di una rete ossia:

- un insieme di unità di calcolo (*processing units*: ‘neurons’, ‘cells’);
- uno stato di attivazione (*state of activation*) y_k per ogni unità, che corrisponde all’output dell’unità;
- connessioni tra le unità. Generalmente, ogni connessione è definita da un peso w_{jk} che determina l’effetto che il segnale dell’unità j ha sull’unità k ;
- una regola di propagazione (*propagation rule*), che determina l’effettivo input s_k di una unità a partire dagli input esterni;
- una funzione di attivazione (*activation function*) F_k , che determina il nuovo livello di attivazione basato sull’effettivo input $s_k(t)$ e l’attivazione corrente $y_k(t)$ (ossia l’*update*);
- un input esterno (*bias, offset*)³⁷ θ_k per ogni k ;
- un metodo per l’acquisizione di informazione (la *learning rule*);
- un ambiente (*environment*) entro il quale il sistema deve operare, che fornisce i segnali di ingresso (*input signals*) e, se necessario, i segnali di errore (*error signals*).

Alcune di queste componenti saranno ora discusse più in dettaglio.

Processing units

Ogni unità esegue un compito relativamente semplice: riceve input dalle unità vicine o da sorgenti esterne e utilizza tale input per calcolare un segnale output che è propagato a altre unità. Oltre a questo, un secondo compito è l’aggiustamento dei pesi. Il sistema è inerentemente *parallelo* nel senso che molte unità possono operare nello *stesso tempo*.

All’interno dei sistemi neurali è conveniente distinguere tre tipi di unità: le unità *input* (indicate da un indice i) che ricevono dati dall’esterno della rete neurale, le unità *output* (indicate con l’indice o) che mandano dati al di fuori della rete, e le unità *hidden* (indicate con l’indice h) i cui input e output rimangono all’interno della rete neurale.

Durante l’esecuzione, le unità possono essere aggiornate in maniera sincrona (*synchronously*) o asincrona (*asynchronously*). Nel primo caso tutte le unità aggiornano la loro attivazione simultaneamente, mentre nel secondo ciascuna unità ha una probabilità (usualmente fissata) di aggiornare la sua attivazione al tempo t .

Connessioni tra unità

In molti casi si assume che ogni unità fornisca un contributo additivo all’input dell’unità con la quale è connessa. L’input totale all’unità k è allora una somma pesata (*weighted sum*)

³⁷Formalmente, il bias può essere considerato come un peso che moltiplica un ingresso unitario. Funzionalmente, il suo effetto è quello di traslare la funzione di attivazione lungo l’asse delle ascisse, rendendo così più flessibile il comportamento del neurone.

dell'output di ciascuna delle unità collegate più un termine *bias* o *offset* θ_k :

$$s_k(t) = \sum_j w_{jk} y_j(t) + \theta_k(t) \quad (1.17)$$

Per w_{jk} *positivi* il contributo è considerato una *excitation*, e per w_{jk} *negativi* una *inhibition*. Una *propagation rule* della forma (1.17) è chiamata *sigma unit*.³⁸

Activation e output rules

L'effetto dell'input totale sulla attivazione dell'unità è regolato attraverso una funzione F_k che a partire dall'input totale $s_k(t)$ e dall'attivazione corrente $y_k(t)$ produce un nuovo valore dell'attivazione dell'unità k

$$y_k(t+1) = F_k(y_k(t), s_k(t)) \quad (1.18)$$

Spesso, la funzione di attivazione è una funzione *non decrescente* dell'input totale dell'unità

$$y_k(t+1) = F_k(s_k(t)) = F_k\left(\sum_j w_{jk}(t)y_j(t) + \theta_k(t)\right) \quad (1.19)$$

Generalmente, si utilizza una funzione 'threshold' (soglia) del tipo illustrato in Figura 1.11. La sigmoide è ottenuta in vari modi, ad esempio mediante la funzione

$$y_k = F(s_k) = \frac{1}{1 + e^{-s_k}} \quad (1.20)$$

o mediante la tangente iperbolica (con valori di output nell'intervallo $[-1, +1]$).

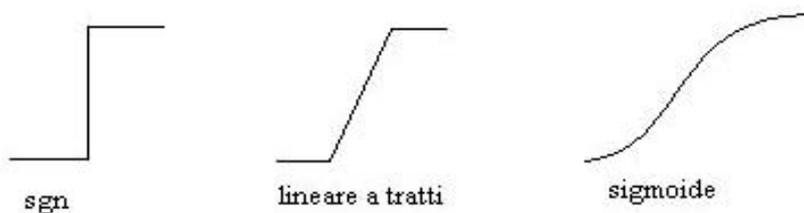


Figura 1.11: Vari tipi funzione di attivazione per una unità.

In certi casi, l'output di una unità è considerato una funzione *stocastica* dell'input totale dell'unità. In questo caso l'attivazione non è calcolata in maniera deterministica dall'input del neurone, ma l'input del neurone determina la probabilità p che un neurone dia un valore 'alto' di attivazione

$$p(y_k \leftarrow 1) = \frac{1}{1 + e^{-s_k/T}} \quad (1.21)$$

ove T ('temperatura') è un parametro che determina la pendenza della funzione di probabilità.³⁹

Per il seguito l'output di un neurone sarà considerato coincidente con il suo livello di attivazione.

³⁸In alcuni casi si utilizzano regole più complicate, con distinzione tra input excitatory e inhibitory.

³⁹Confrontare con il metodo simulating annealing e la Boltzmann machine.

Network topologies

Per quanto riguarda i modelli di connessioni tra le unità della rete e la propagazione dei dati, la principale distinzione è la seguente

- *Feed-forward* networks, nelle quali il flusso dei dati dalle unità input a quelle output è strettamente ‘feed-forward’ (in avanti). Il processo dei dati può estendersi su diversi livelli (*layers*) di unità, ma non sono presenti connessioni feedback, ossia connessioni che si stendono dalle unità output a quelle input nello stesso livello o in precedenti livelli.
- *Recurrent* networks, che contengono connessioni feedback. In questo caso risultano importanti le proprietà dinamiche della rete.

Esempi classici di networks feed-forward sono *Perceptron* e *Adaline* (Adaptive linear element), mentre esempi di networks recurrent sono stati presentati da Anderson ([33]), Kohonen ([661]) e Hopfield ([571]). Nel seguito daremo una breve introduzione a tali tipi di networks.

1.4.3 Training delle neural networks

Una rete neurale deve essere configurata in maniera che l’applicazione di un determinato insieme di input produca il ‘desiderato’ insieme di output. Lo scopo può essere raggiunto in vari modi: o definendo i pesi esplicitamente, utilizzando una conoscenza *a priori*, oppure ‘training’ (allenando) la rete neurale fornendo dei *teaching patterns* e lasciando che essa aggiusti i pesi in base ad una determinata regola di apprendimento (*learning rule*).

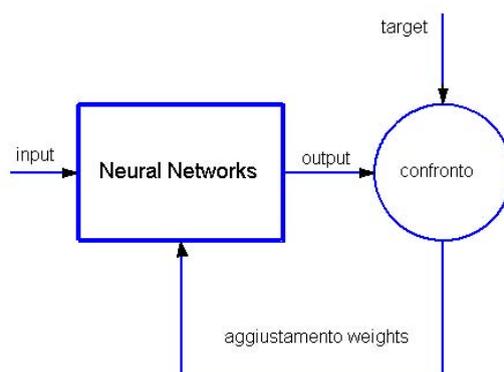


Figura 1.12: Illustrazione schematica della procedura ‘supervised learning’.

Paradigmi di learning

Possiamo distinguere i tipi di insegnamento in due categorie

- *Supervised learning* o *Associative learning*⁴⁰, quando la rete è allenata fornendo contemporaneamente una ‘coppia di allenamento’: un pattern in input e un pattern in output (target) (cfr. Figura 1.12). Generalmente, si usano diverse coppie di allenamento. Fornito un pattern di ingresso, la regola calcola il pattern di uscita, lo confronta con l’output di riferimento e utilizza la loro differenza (errore) come feedback per aggiornare i pesi, in modo da ridurre l’errore. Nonostante i buoni risultati ottenuti, l’‘allenamento supervisionato’ è stato criticato perché ‘biologicamente poco plausibile’. Non sembra, infatti, plausibile che il cervello confronti i dati provenienti dall’esterno con target desiderati.
- *Unsupervised learning* o *Self-organisation*⁴¹, nella quale non è richiesto alcun target con il quale confrontare le uscite della rete, ma il set di allenamento è composto solo da pattern in input. I pesi si modificano in maniera che le uscite siano consistenti: l’applicazione, in istanti differenti, di pattern di ingresso ‘simili’ tra loro deve indurre la rete a fornire pattern d’uscita ancora simili tra loro. In altre parole, in questo paradigma si vuole che il sistema scopra le caratteristiche (statisticamente) salienti della popolazione in input. Diversamente che nell’apprendimento supervisionato, non vi è un insieme, fissato a priori, di categorie entro le quali classificare i patterns, ma piuttosto è il sistema che deve sviluppare la propria rappresentazione dello stimolo in input.

Entrambi i paradigmi di insegnamento consistono in un aggiustamento dei pesi delle connessioni tra le unità, secondo un determinata regola di correzione. La maggior parte degli algoritmi di allenamento sono derivati da un’idea suggerita da Hebb⁴² ([538]): *se due unità i e k sono attive contemporaneamente, allora la loro interconnessione deve essere rafforzata*. Se j riceve input da k , la versione più semplice di una regola ‘Hebbiana’ prevede la modifica del peso w_{jk} mediante la formula

$$\Delta w_{jk} = w_{jk}(t+1) - w_{jk}(t) = \gamma y_j y_k \quad (1.22)$$

ove γ è una costante positiva di proporzionalità (*learning rate*).

Nel seguito verranno discusse alcune varianti più efficaci e flessibili.

1.4.4 Perceptron e Adaline

In questo paragrafo analizzeremo due ‘classici’ modelli di reti *single layer feed-forward*, ossia di reti consistenti in uno o più neuroni output o , ognuno dei quali è connesso mediante un peso w_{io} all’input i . Nel caso più semplice la rete ha solo due inputs e un singolo output, come mostrato schematicamente in Figura 1.13.

⁴⁰O ‘learning with a teacher’: *is done by direct comparison of the actual output of the network with the desired output for a set of training input/output relationships. The correct answers for the output at each output neurone are fed in during training, and the network adjusts in response to the errors it has made. A related form of learning is reinforcement learning in which all that the network is told is whether the response is correct or not.*

⁴¹*Unsupervised learning is not guided at all, and in this case often all that the network can do is to recognise correlations in the incoming patterns, to create categories from these, and to output for a given input pattern which category it has assigned. In this case, the network often functions in a manner similar to the statistical technique of cluster analysis.*

⁴²‘When an axon of cell A is near enough to excite a cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A’s efficiency, as one of the cells firing B, is increased’. D.O. Hebb, *The organization of behaviour*, 1949.

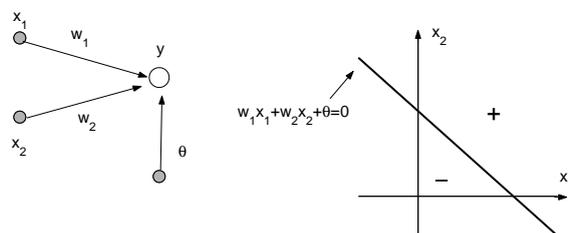


Figura 1.13: ‘Single layer network con un output e due inputs. Rappresentazione geometrica della funzione discriminante.

L’input del neurone è la somma pesata degli inputs più il termine bias. L’output della rete è formato dall’attivazione del neurone output, che è una funzione dell’input

$$y = F \left(\sum_{i=1}^2 w_i x_i + \theta \right) \quad (1.23)$$

La funzione di attivazione F può essere lineare, e allora si ha una rete lineare, oppure non lineare. Per il seguito assumeremo come F la funzione sgn ⁴³

$$F(s) = \begin{cases} 1 & \text{se } s > 0 \\ -1 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (1.24)$$

L’output della rete vale o +1 o -1, a secondo del segno dell’output del neurone. La rete può essere allora utilizzata come strumento di classificazione (*classification task*): essa può decidere se un pattern di input appartiene ad una delle due classi. La separazione tra le due classi è in questo caso la seguente retta (cfr. Figura 1.13)

$$w_1 x_1 + w_2 x_2 + \theta = 0 \quad (1.25)$$

I pesi determinano la pendenza della retta e il bias determina la distanza della retta dall’origine (‘offset’). La rete ‘single layer’ considerata rappresenta una *linear discriminant function*.

Ora che si è vista la capacità di rappresentazione della rete, veniamo alla questione dell’allenamento della rete. Descriveremo due tipi di insegnamento: la regola ‘perceptron’ e la regola ‘delta’ o ‘LMS’. Ambedue si basano su successivi aggiustamenti delle funzioni peso e bias:

$$w_i(t+1) = w_i(t) + \Delta w_i(t) \quad (1.26)$$

$$\theta(t+1) = \theta(t) + \Delta \theta(t) \quad (1.27)$$

Il problema dell’insegnamento può essere formulato allora come il problema del calcolo di $\Delta w_i(t)$ e $\Delta \theta(t)$ in maniera che la rete classifichi correttamente i patterns.

⁴³Un’altra scelta, equivalente, è la funzione di Heaviside: $F(s) = 1$ se $s \geq 0$ e $= 0$ altrimenti. In entrambi i casi si tratta di segnali *binari* (‘boolean’); Nel caso dei neuroni reali i due valori sono ‘the action-potential voltage’ e ‘the axon membrane resting potential’. Essi sono indicati, per convenienza, con i valori ‘1’ e ‘0’ (oppure ‘-1’). La scelta di altri tipi di funzioni F , quale ad esempio la sigmoide, permette di codificare l’informazione in termini di *frequenza* di ‘firing’, piuttosto che semplicemente in termini di presenza o assenza di un impulso.

Regola perceptron e teorema di convergenza

Supponiamo di avere un insieme di ‘learning samples’ consistenti di un vettore input \mathbf{x} e un output desiderato $d(\mathbf{x})$. Per un classification task $d(\mathbf{x})$ è usualmente $+1$ o -1 . La regola di apprendimento perceptron, molto semplice, può essere descritta nel seguente modo

1. Si parte con pesi per le connessioni assegnati a caso.
2. Si seleziona un vettore input \mathbf{x} dall’insieme dei campioni di allenamento.
3. Se $y \neq d(\mathbf{x})$ (ossia il perceptrone dà una risposta non corretta), si modificano tutte le connessioni secondo: $\Delta w_i = d(\mathbf{x})x_i$.
4. Si ritorna a 2.

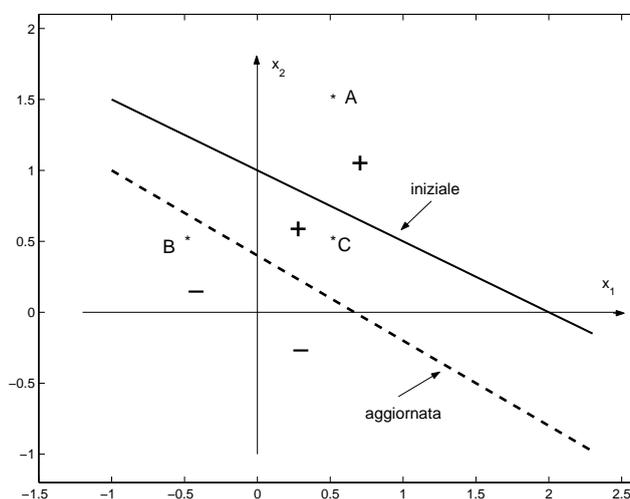


Figura 1.14: Discriminant function prima e dopo l'apprendimento.

La procedura è una variante della regola di Hebb: la differenza è che quando la rete risponde correttamente i pesi non vengono modificati. Il termine bias θ è considerato come una connessione w_0 tra il neurone output e una ‘finta’ unità che è sempre attiva: $x_0 = 1$. Si ha pertanto

$$\Delta\theta = \begin{cases} 0 & \text{se il perceptrone risponde correttamente} \\ d(\mathbf{x}) & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (1.28)$$

Esempio di utilizzo della ‘Perceptron learning rule’ La ‘Perceptron learning rule’ è utilizzata per costruire una corretta ‘discriminant function’ per l’insieme di ‘samples’: $\{A, B, C\}$ rappresentati in maniera schematica in Figura 1.14: i ‘samples’ A e C appartengono alla categoria (+), mentre il ‘sample’ B appartiene alla categoria (-). Più precisamente, il ‘sample’ A con valori $\mathbf{x}=(0.5, 1.5)$ e il ‘sample’ C con valori $\mathbf{x}=(0.5, 0.5)$ hanno target $d(\mathbf{x})= +1$, mentre il ‘sample’ B con valori $\mathbf{x}=(-0.5, 0.5)$ ha target $d(\mathbf{x})= -1$.

Il perceptrone è inizializzato con i pesi: $w_1 = 1, w_2 = 2, \theta = -2$. Quando alla rete vengono presentati i ‘samples’ A e B, dall’equazione (1.23) si vede che gli outputs della rete

coincidono con i targets dei ‘samples, e pertanto in base alla ‘perceptron learning rule’ non vi sono cambiamenti nei pesi. Quando invece viene presentato il ‘sample’ C si ha che l’output della rete è -1, mentre il target è $d(\mathbf{X}) = +1$. Si hanno pertanto le seguenti correzioni dei pesi

$$\Delta w_1 = 0.5, \quad \Delta w_2 = 0.5, \quad \Delta \theta = 1$$

I nuovi pesi sono: $w_1 = 1.5, w_2 = 2.5, \theta = -1$ e si può verificare che il campione C è classificato correttamente.

Teorema di convergenza Per la perceptron learning rule si ha il seguente interessante teorema di convergenza:

Teorema 1.1 *Se esiste un insieme di pesi di connessione \mathbf{w}^* in grado di realizzare la trasformazione $y = d(\mathbf{x})$, ove $\{\mathbf{x}, d(\mathbf{x})\}$ è un insieme (finito) di ‘samples’⁴⁴, la ‘perceptron learning rule’ converge ad una soluzione (che non necessariamente coincide con la \mathbf{w}^*) in un numero finito di passi per qualunque scelta iniziale dei pesi.*

La dimostrazione è un semplice esercizio di calcolo vettoriale (si veda, comunque, ad esempio [675]).

Perceptron ‘originale’ Il ‘Perceptron’, proposto da Rosenblatt nel 1959 ([967]), nella sua forma più semplice consiste di un ‘input layer’ composto da N elementi (la ‘retina’), che alimenta un layer di unità ϕ (‘association’, ‘mask’, ‘predicate’ units), e di una singola unità output (cfr. Figura 1.15).

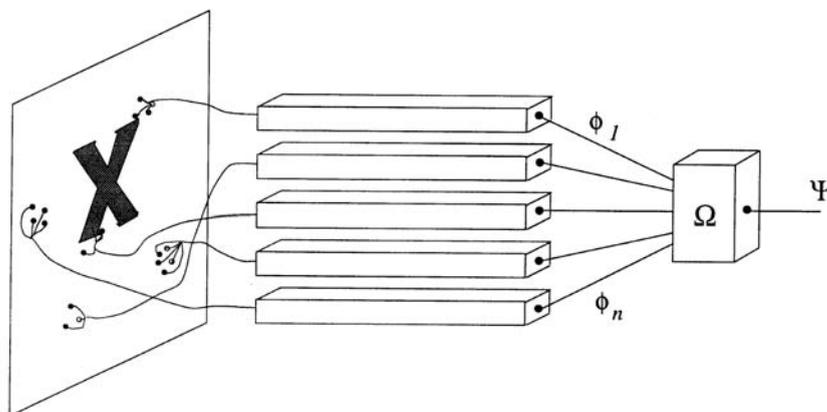


Figura 1.15: Rappresentazione schematica del ‘Perceptron’.

Nella definizione originale l’attività delle funzioni ‘predicate’ può essere una qualsiasi funzione ϕ del layer input \mathbf{x} , ma la procedura di apprendimento può solo modificare le connessioni all’unità output. A seconda della scelta particolare delle funzioni ϕ , vi sono famiglie differenti di ‘perceptrons’; per una panoramica si veda ad esempio [810]. A tale lavoro rinviamo anche per una critica approfondita della capacità ‘rappresentativa’ del ‘perceptron’.

⁴⁴Tali problemi vengono indicati come *linearmente-separabili*.

Adaline

Una generalizzazione importante del ‘perceptron training algorithm’ venne introdotta da Widrow e Hoff ([1153]) come ‘procedura di apprendimento *least mean square*’ (LMS), nota anche come *delta rule*. Essa venne applicata all’ ‘adaptive linear element’ (*Adaline*)⁴⁵

La Figura 1.16 rappresenta in maniera schematica un’implementazione fisica, nel caso di un solo output.⁴⁶ Naturalmente, con più unità dello stesso tipo è possibile implementare diversi output in parallelo.

Se le conduttanze input sono indicate con $w_i, i = 0, 1, \dots, n$, e i segnali input e output sono indicati rispettivamente con x_i e y , allora l’output del blocco centrale è dato da

$$y = \sum_{i=1}^n w_i x_i + \theta \quad (1.29)$$

ove $\theta = w_0$. Lo scopo del ‘device’ è di fornire come output un valore *assegnato* $y = d^p$ quando vengono applicati come inputs i valori $x_i^p, i = 1, 2, \dots, n$. Il problema è quello di determinare i coefficienti w_i in maniera da minimizzare l’*errore*, calcolato ad esempio nel senso dei minimi quadrati, tra l’input e la risposta output. Nel successivo paragrafo analizzeremo la procedura iterativa: ‘delta rule’, introdotta da Widrow, per risolvere in maniera iterativa il precedente problema di minimo.

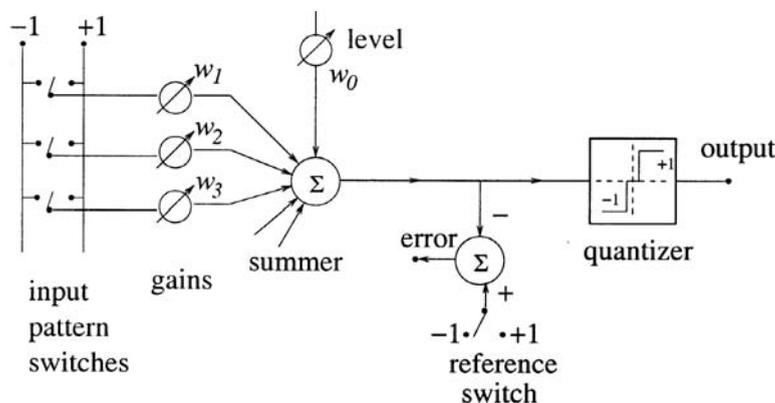


Figura 1.16: Rappresentazione schematica dell’implementazione fisica dell’‘Adaline’.

La ‘delta rule’

Nel caso di una funzione di attivazione *lineare* l’output è dato semplicemente da

$$y = \sum_j^n w_j x_j + \theta \quad (1.30)$$

⁴⁵ *Adaline* fu dapprima un acronimo per ADAPtive LInear NEuron, successivamente quando i neuroni artificiali divennero meno ‘popolari’ l’acronimo cambiò in: ADAPtive LInear Element.

⁴⁶ ‘the device consists of a set of controllable resistors connected to a circuit which can sum up currents caused by the input voltage signals. Usually the central block, the summer, is also followed by a quantiser which outputs either +1 or -1, depending on the polarity of the sum’.

Mediante tale network è possibile rappresentare una relazione lineare tra il valore dell'output unit' e i valori degli 'inputs units'; con l'aggiunta di una 'threshold' al valore di output si può costruire un 'classifier'. Ma, per semplicità, per il seguito ci limiteremo alla relazione lineare. In questo caso la rete può essere considerata come uno strumento di *approssimazione di funzioni*.

Indicando con $\{x^p\}$ un insieme di input patterns e y^p i corrispondenti output values, la discrepanza tra y^p e i valori desiderati d^p è misurata dalla seguente quantità (minimi quadrati)

$$E(w_j) = \sum_p E^p = \frac{1}{2} \sum_p (d^p - y^p(w_j))^2 \quad (1.31)$$

Per minimizzare la funzione $E(w_j)$ si utilizza il *metodo del gradiente* (cfr. ad esempio [240]). Ad ogni iterazione ogni peso viene modificato con un incremento proporzionale alla derivata della funzione errore rispetto al peso. Più precisamente, per ogni pattern p si ha

$$\Delta_p w_j = -\gamma \frac{\partial E^p}{\partial w_j} \quad \text{con} \quad \frac{\partial E^p}{\partial w_j} = \frac{\partial E^p}{\partial y^p} \frac{\partial y^p}{\partial w_j}$$

ove γ è un parametro da scegliere convenientemente. Ora per la linearità dell'unità e per la definizione di E^p si ha

$$\frac{\partial y^p}{\partial w_j} = x_j, \quad \frac{\partial E^p}{\partial y^p} = -(d^p - y^p)$$

per cui

$$\Delta_p w_j = \gamma \delta^p x_j \quad (1.32)$$

con $\delta^p = d^p - y^p$ (da cui il nome 'delta rule'). La variazione totale è la somma rispetto a p . La procedura viene iterata fino a ridurre le variazioni minori di una tolleranza prefissata.⁴⁷

1.4.5 Back-Propagation

Minsky e Papert ([810]), dopo aver evidenziato alcune limitazioni di rappresentatività di una 'single-layer network'⁴⁸, mostrarono nel 1969 che una 'two layer feed-forward network' può superare molte restrizioni, ma non presentarono una soluzione al problema di come aggiustare i pesi dagli input alle unità 'hidden'. Una questione a questa questione venne data da Rumelhart, Hinton e Williams nel 1986 ([979]).

L'idea centrale di questa soluzione è che gli errori per le unità degli 'hidden layer' sono determinati attraverso 'back-propagating' gli errori delle unità dell'output layer'. Per questo motivo il metodo è spesso chiamato la *back-propagation learning rule*. Back-propagation può anche essere considerata una generalizzazione della 'delta rule' per funzioni di attivazione non lineari e 'multi-layer networks'.

⁴⁷Nel caso lineare è noto (cfr. [240]) che il problema dei minimi quadrati è equivalente alla risoluzione di un sistema lineare per la quale esistono opportuni algoritmi *stabili*.

⁴⁸In pratica, possono essere costruiti solo 'linear classifiers' o, nel caso di approssimazione di funzioni, possono essere rappresentate solo funzioni lineari. Il vantaggio, comunque, è che per la linearità del sistema l'algoritmo di addestramento converge alla soluzione ottimale.

‘Multi-layer feed-forward networks’

Come illustrato in forma schematica in Figura 1.17, una ‘feed-forward network’ ha una struttura ‘layered’. Ogni layer consiste di unità che ricevono il loro input da un layer immediatamente precedente e inviano il loro output a unità di un layer immediatamente successivo. Non vi sono connessioni all’interno dello stesso layer. Gli N_i inputs alimentano il primo layer di $N_{h,1}$ unità *hidden*. Le unità input sono puramente unità ‘fan-out’, ossia non eseguono processi. L’attivazione di una unità *hidden* è una funzione F_i dell’input pesato più un ‘bias’, come indicato nell’equazione (1.19). L’output delle unità *hidden* è distribuito alle unità *hidden* $N_{h,2}$ del successivo layer, fino all’ultimo layer di unità *hidden*; l’output di quest’ultimo alimentano un layer di N_o unità *hidden*.

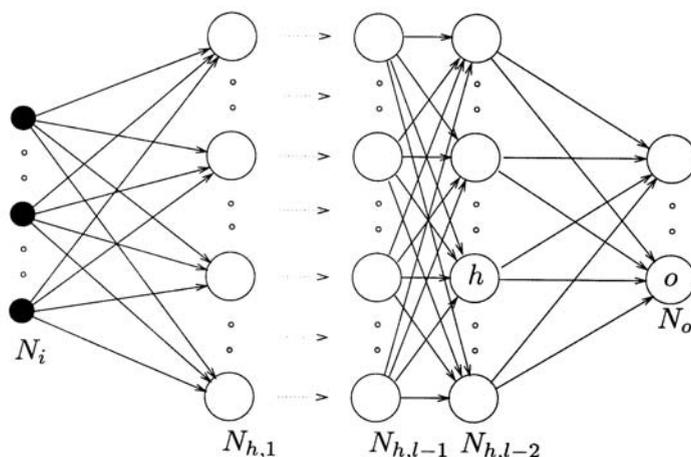


Figura 1.17: Rappresentazione schematica di una ‘multi-layer network’ con l layers di unità.

È interessante osservare che, sebbene la back-propagation possa essere applicata a networks con un numero qualsiasi di layers, è stato dimostrato (cfr. ad esempio [528]) che è sufficiente un solo layer di unità *hidden* per approssimare, ad un’arbitraria precisione prefissata nella norma del massimo, una qualsiasi funzione con un numero finito di discontinuità, purché le funzioni di attivazione delle unità *hidden* siano non lineari. Tale risultato è noto come *universal approximation theorem*. Nelle applicazioni si utilizza spesso una rete ‘feed-forward’ con un ‘single layer’ di unità *hidden* con una funzione di attivazione sigmoide.⁴⁹

La ‘delta rule’ generalizzata

Si tratta di generalizzare la delta rule considerata in precedenza per funzioni di attivazioni lineari al caso di funzioni non lineari.

⁴⁹ Perhaps the most dramatic application of back-propagation is that of Sejnowski and Rosenberg (1986) who trained a net (309 units) to read and speak English text (NETtalk). . . . after some 50000 presentations, the net was able to read and speak with an accuracy of about 95%. . . . Overall NETtalk works surprisingly well, but is limited in its ability to deal with syntactic and semantic ambiguities[278].

Supponiamo che la funzione di attivazione dell'input totale, data da

$$y_k^p = F(s_k^p) \quad \text{con} \quad s_k^p = \sum_j w_{jk} y_j^p + \theta_k$$

sia una funzione differenziabile. L'errore totale da minimizzare (*summed squared error*) è la funzione

$$E(w_{jk}) = \sum_p E^p(w_{jk}) \quad \text{con} \quad E^p = \frac{1}{2} \sum_{o=1}^{N_o} (d_o^p - y_o^p(w_{jk}))^2$$

ove d_o^p è l'output desiderato per l'unità o quando si considera il pattern p .⁵⁰

Con semplici calcoli si ha

$$\frac{\partial E^p}{\partial w_{jk}} = \frac{\partial E^p}{\partial s_k^p} \frac{\partial s_k^p}{\partial w_{jk}}$$

Tenuto conto che

$$\frac{\partial s_k^p}{\partial w_{jk}} = y_j^p$$

e posto

$$\delta_k^p = -\frac{\partial E^p}{\partial s_k^p}$$

si ottiene per l'aggiornamento dei pesi la formula

$$\Delta_p w_{jk} = -\gamma \frac{\partial E^p}{\partial w_{jk}} = \boxed{\gamma \delta_k^p y_j^p} \quad (1.33)$$

che è equivalente alla delta rule descritta in precedenza, salvo che δ_k^p sono da calcolare per ogni unità k nella rete. È interessante, comunque, osservare che tali valori possono essere calcolati in maniera *ricorsiva*. Si ha infatti

$$\delta_k^p = -\frac{\partial E^p}{\partial s_k^p} \frac{\partial y_k^p}{\partial s_k^p} \quad \text{con} \quad \frac{\partial y_k^p}{\partial s_k^p} = F'(s_k^p) \quad (1.34)$$

Per calcolare il primo fattore consideriamo due casi. Assumiamo dapprima che l'unità k sia una unità output $k = o$ della rete. In questo caso, dalla definizione di E^p si ha

$$\frac{\partial E^p}{\partial y_o^p} = -(d_o^p - y_o^p)$$

ossia lo stesso risultato ottenuto con la 'delta rule' standard. Sostituendo nelle equazioni (1.33) e (1.34), si ottiene

$$\delta_o^p = (d_o^p - y_o^p) F'(s_o^p) \quad (1.35)$$

per ogni unità output o . Quando k non è una unità output ma una unità hidden $k = h$, tenendo conto che $E^p = E^p(s_1^p, s_2^p, \dots, s_j^p, \dots)$ e che

$$\frac{\partial E^p}{\partial y_h^p} = \sum_{o=1}^{N_o} \frac{\partial E^p}{\partial s_o^p} \frac{\partial s_o^p}{\partial y_h^p} = \sum_{o=1}^{N_o} \frac{\partial E^p}{\partial s_o^p} \frac{\partial}{\partial y_h^p} \sum_{j=1}^{N_h} w_{ko} y_j^p = \sum_{o=1}^{N_o} \frac{\partial E^p}{\partial s_o^p} w_{ho} = -\sum_{o=1}^{N_o} \delta_o^p w_{ho}$$

⁵⁰Nella pratica, anziché considerare, come teoricamente sarebbe più corretto, la funzione E , si considerano separatamente gli errori E^p (successivamente per $p = 1, 2, \dots, P$). Vi sono indicazioni empiriche che in questo modo la convergenza è accelerata, ma allora diventa importante l'ordine in cui i pattern vengono presentati.

Sostituendo nell'equazione (1.34) si ha

$$\delta_h^p = F'(s_h^p) \sum_{o=1}^{N_o} \delta_o^p w_{ho} \quad (1.36)$$

Le equazioni (1.35) e (1.36) forniscono una procedura *ricorsiva* per calcolare i δ per tutte le unità della rete. Tale procedura costituisce la *generalised delta rule* per una *feed-forward network of non-linear units*.

Nel caso, ad esempio, di una funzione di attivazione di tipo 'sigmoide' l'applicazione della 'generalized delta rule' può essere così riassunta

- I pesi della connessione sono modificati di una quantità proporzionale al prodotto di un 'error signal' δ , sull'unità k che riceve l'input, e l'output dell'unità j che manda tale segnale lungo la connessione

$$\Delta_p w_{jk} = \gamma \delta_k^p y_j^p \quad (1.37)$$

- Se l'unità è una unità output, l'error signal è dato da

$$\delta_o^p = (d_o^p - y_o^p) F'(s_o^p) \quad (1.38)$$

Se la funzione di attivazione è una sigmoide, si ha

$$y^p = F(s^p) := \frac{1}{1 + e^{-s^p}} \Rightarrow F'(s^p) = y^p(1 - y^p) \quad (1.39)$$

da cui

$$\delta_o^p = (d_o^p - y_o^p) y_o^p (1 - y_o^p) \quad (1.40)$$

- L'error signal per una unità hidden è determinato ricorsivamente in termini di 'error signals' delle unità alle quali è direttamente connessa e i pesi di tali connessioni. Per la funzione di attivazione sigmoide si ha allora

$$\delta_h^p = F'(s_h^p) \sum_{o=1}^{N_o} \delta_o^p w_{ho} = y_h^p(1 - y_h^p) \sum_{o=1}^{N_o} \delta_o^p w_{ho} \quad (1.41)$$

1.4.6 Un esempio di applicazione

Il toolbox Matlab [835] mette a disposizione differenti 'demo' che illustrano adeguatamente la 'back-propagation'. A solo scopo indicativo consideriamo il seguente esempio (cfr. [675]).

Supponiamo di avere un sistema (ad esempio, un processo chimico o un mercato finanziario), del quale si vuole conoscere le caratteristiche. L'input del sistema è dato da vettori \mathbf{x} di dimensione 2 e l'output è dato da una variabile reale d ; si vuole stimare la relazione $d = f(\mathbf{x})$ dagli 80 'esempi' $\{\mathbf{x}^p, d^p\}$ mostrati in Figura 1.18 a). La rete considerata è costituita da due inputs, 10 unità hidden con funzione di attivazione sigmoide e una unità output con una

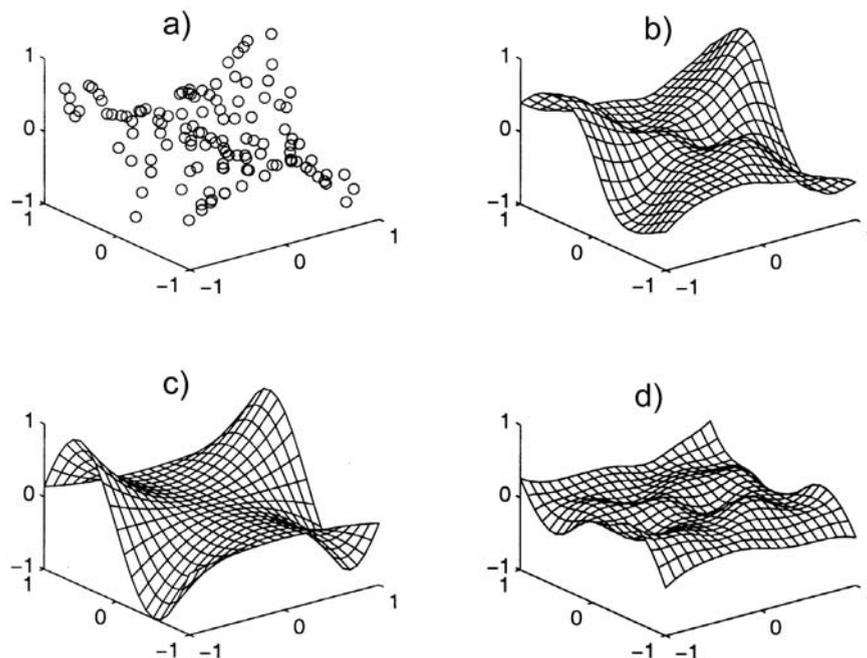


Figura 1.18: Esempio di approssimazione di una funzione mediante una ‘feedforward network’. a): ‘learning samples’ originali; b): l’approssimazione mediante la rete; c): la funzione che ha generato i ‘learning samples’; d): l’errore nell’approssimazione.

funzione di attivazione lineare.⁵¹ In Figura 1.18 b) vengono mostrati i risultati che si ottengono dopo 5000 iterazioni.

Dalla Figura 1.18 d) si vede che gli errori sono maggiori alla frontiera della regione entro la quale sono stati tratti i ‘learning samples’. Come sempre, l’interpolazione è meglio della estrapolazione!

Osservazione 1.5 Per quanto riguarda la funzione di attivazione, oltre alla funzione sigmoide, e per particolari applicazioni, sono utilizzate altri tipi di funzione. Per esempio, dall’analisi di Fourier è noto che una funzione periodica può essere scritta come

$$f(x) = a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} c_n \sin(nx + \theta_n)$$

che può essere vista come una ‘feed-forward network’ con una singola unità input per x , una singola unità output per $f(x)$ e unità hidden con una funzione di attivazione $F = \sin(s)$. Il fattore a_0 corrisponde ad un ‘bias’ per l’unità output, i fattori c_n ai pesi delle unità hidden, il fattore fase θ_n al termine ‘bias’ delle unità hidden e il fattore n ai pesi tra le unità input e lo strato hidden.

La differenza di fondo tra l’approccio di Fourier e quello back-propagation è che nel primo i ‘pesi’ tra le unità input e le unità hidden (i fattori n) sono numeri interi fissati, analiticamente determinati,

⁵¹Si lascia come esercizio l’opportuna modifica nell’equazione (1.40) per il fatto che viene utilizzata una funzione di attivazione lineare, anziché sigmoideale.

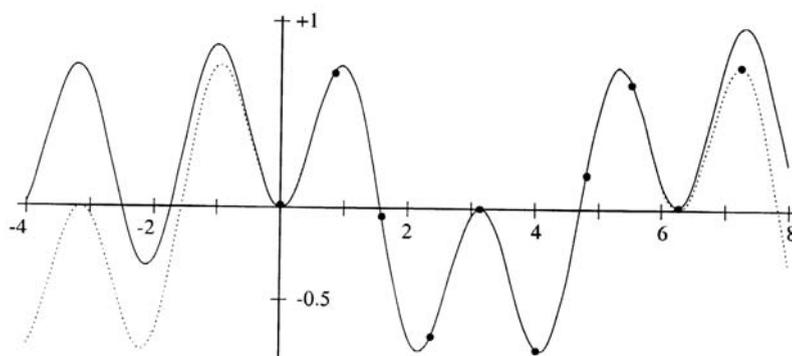


Figura 1.19: La funzione periodica $f(x) = \sin(2x)\sin(x)$ approssimata con funzioni di attivazione di tipo seno.

mentre nell'approccio *back-propagation* tali pesi possono assumere qualsiasi valore e sono determinati da una legge di apprendimento.

Come esempio illustrativo (cfr. [675]), in Figura 1.19 sono rappresentati i risultati ottenuti mediante una rete costituita da una unità input, quattro unità hidden, e una unità output con funzioni di attivazione seno relativamente a 10 patterns tratti dalla funzione periodica $f(x) := \sin(2x)\sin(x)$. In Figura 1.20 sono rappresentati gli analoghi risultati ottenuti con una rete costituita da otto unità hidden, con funzione di attivazione sigmoide. Il confronto dei risultati ribadisce il concetto generale che è opportuno sfruttare le caratteristiche del problema che si risolve! ■

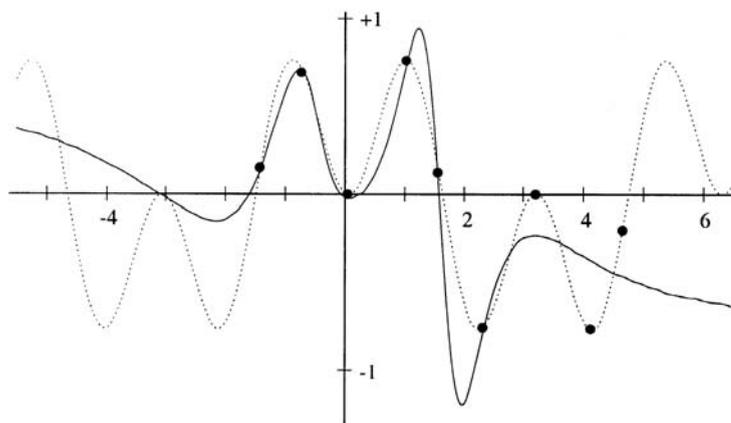


Figura 1.20: La funzione periodica $f(x) = \sin(2x)\sin(x)$ approssimata mediante una rete con funzioni di attivazione di tipo sigmoide.

Algoritmi più efficienti

La 'back-propagation rule' esaminata in precedenza si basa sul metodo del *gradiente* per la minimizzazione di una funzione somma di quadrati. Come è noto, in letteratura esistono

numerose varianti di tale metodo che permettono di migliorare la rapidità di convergenza.

Rinviando per un'analisi più approfondita alla letteratura specializzata (si veda, ad esempio [240]), ricordiamo in particolare i *metodi a direzioni coniugate*: Fletcher-Reeves, Davidon-Fletcher-Powell, e i metodi Quasi-Newton. Tali metodi sono a terminazione quadratica, ossia per una funzione quadratica (della forma $\mathbf{x}^T \mathbf{A} \mathbf{x}$, con \mathbf{A} matrice simmetrica definita positiva di ordine n) convergono in al più n iterazioni.

Vi sono poi metodi più specifici per i minimi quadrati. Tra questi segnaliamo in particolare il metodo di Gauss-Newton e una sua importante variante: il *metodo di Levenberg-Marquardt*.

Ricordiamo, infine, che il metodo del gradiente, e le sue varianti, ha come obiettivo il calcolo dei punti di stazionarietà, ossia i punti in cui il gradiente è nullo. In particolare, questi punti possono essere punti di *minimo locale*. Come spesso nei problemi di ottimizzazione, sono necessari, quindi, particolari accorgimenti per 'smuovere' la procedura di minimizzazione da eventuali punti di 'bloccaggio'.

1.4.7 Recurrent Networks

Nelle architetture di reti studiate in precedenza si è esclusa la presenza di *cicli*, ossia la possibilità, ad esempio, che una unità hidden sia connessa a se stessa, attraverso una connessione pesata, oppure che una unità hidden sia connessa con una unità input, o anche che tutte le unità siano connesse tra loro. Per tali reti, indicate come *recurrent networks*, è possibile che la propagazione dei segnali continui all'infinito, o fino al raggiungimento di un *punto stabile* (un *attrattore*).

Nonostante si possa mostrare (cfr. ad esempio [675]) che la presenza di cicli *non* permetta di aumentare la capacità di approssimazione della rete, ugualmente il loro utilizzo è interessante, in quanto può contribuire a diminuire la complessità, o la dimensione della rete, per risolvere lo stesso problema.

Nel seguito ci limiteremo ad esaminare brevemente una classe particolare di recurrent networks, rinviando alla letteratura specializzata per l'approfondimento di questi tipi, recenti e interessanti, di neural networks.

Hopfield network

Una Hopfield network (introdotta nel 1982 in [571]) è costituita da un insieme di N neuroni interconnessi (cfr. Figura 1.21) che aggiornano i loro valori di attivazione in maniera asincrona e indipendente dagli altri neuroni. Tutti i neuroni sono sia neuroni input che neuroni output. I valori di attivazione sono binari.⁵²

Lo stato del sistema è dato dai valori di attivazione $\mathbf{y}=(y_k)$. L'input $s_k(t+1)$ di un neurone k al ciclo $t+1$ è una somma pesata

$$s_k(t+1) = \sum_{j \neq k} y_j(t) w_{jk} + \theta_k \quad (1.42)$$

⁵²Originariamente, Hopfield utilizzava i valori 1 e 0, ma l'utilizzo dei valori +1 e -1, adottati nel seguito della discussione, pare presentare alcuni vantaggi. Per motivi di omogeneità, anche le notazioni utilizzate originariamente da Hopfield per indicare l'attivazione di una unità k (V_k), il peso della connessione tra l'unità j e k (T_{jk}) e l'input esterno dell'unità k (U_k), sono state modificate nei simboli più generali: y_k, w_{jk}, θ_k .

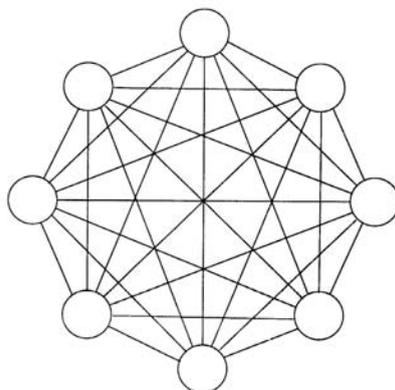


Figura 1.21: Schema di una Hopfield network.

Il nuovo valore di attivazione $y_k(t+1)$ al tempo $t+1$ viene ottenuto applicando all'input $s_k(t+1)$ la seguente semplice funzione threshold

$$y_k(t+1) = \begin{cases} +1 & \text{se } s_k(t+1) > 0 \\ -1 & \text{se } s_k(t+1) < 0 \\ y_k(t) & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (1.43)$$

ossia $y_k(t+1) = \text{sgn}(s_k(t+1))$.

Un neurone k nella Hopfield network è chiamato *stabile* al tempo t se

$$y_k(t) = \text{sgn}(s_k(t-1))$$

e uno stato α è chiamato stabile se, quando la rete è nello stato α , tutti i neuroni sono stabili. Un pattern \mathbf{x}^p è chiamato stabile se, quando viene applicato \mathbf{x}^p , tutti i neuroni sono stabili.

Nella ulteriore ipotesi di 'bidirezionalità': $w_{jk} = w_{kj}$, il comportamento del sistema può essere descritto dalla seguente funzione di *energia*

$$\mathcal{E} = -\frac{1}{2} \sum_{j,k,j \neq k} y_j y_k w_{jk} - \sum_k \theta_k y_k \quad (1.44)$$

Si ha il seguente risultato.

Teorema 1.2 Una recurrent network, con $w_{jk} = w_{kj}$ e nella quale i neuroni sono aggiornati utilizzando la regola (1.43) ha punti limiti stabili.

Per la dimostrazione è sufficiente osservare che la funzione di energia è limitata inferiormente, dal momento che y_k sono limitati inferiormente e che w_{jk} e θ_k sono costanti. Inoltre, la \mathcal{E} è decrescente monotona, in quanto

$$\Delta \mathcal{E} = -\Delta y_k \left(\sum_{j \neq k} y_j w_{jk} + \theta_k \right)$$

è sempre negativa per y_k che cambiano secondo (1.42) e (1.43). Osserviamo che senza l'ipotesi di bidirezionalità $w_{jk} = w_{kj}$ non è garantito il raggiungimento di uno stato stabile.

Osservazione 1.6 *La network ora descritta può essere generalizzata introducendo funzioni di attivazione continue, ad esempio sigmoidi (neurons with graded response), e nel caso di simmetria per la matrice dei pesi si può ancora dimostrare la stabilità.*

Un'interessante (almeno da un punto di vista teorico) applicazione delle 'Hopfield network with graded response' si ha per il 'Travelling Salesman Problem' (cfr. [572]). Si considera una network con $n \times n$ (n numero delle città). Ogni riga nella matrice rappresenta una città, mentre ogni colonna rappresenta la posizione nel percorso. Quando la network è inizializzata, ogni riga e ogni colonna ha uno ed un solo neurone attivo. I neuroni sono aggiornati mediante la regola 1.43 con una funzione sigmoide tra 0 e 1. Il valore di attivazione $y_{Xj} = 1$ indica che la città X occupa il posto j -mo nel percorso.

Per assicurare una soluzione corretta si deve minimizzare la seguente funzione di energia

$$\mathcal{E} = \frac{A}{2} \sum_X \sum_j \sum_{k \neq j} y_{Xj} y_{Xk} + \frac{B}{2} \sum_j \sum_X \sum_{X \neq Y} y_{Xj} y_{Yj} + \frac{C}{2} \left(\sum_X \sum_j y_{Xj} - n \right)^2$$

ove A, B, C sono costanti. Il primo e il secondo termine sono nulli se e solo se vi è al più un neurone attivo in ciascuna riga, e risp. colonna. L'ultimo termine è nullo se e solo se vi sono attivi esattamente n neuroni.

Per minimizzare la lunghezza del percorso si aggiunge un ulteriore termine

$$\frac{D}{2} \sum_X \sum_{Y \neq X} \sum_j d_{XY} y_{Xj} (y_{Y,j+1} + y_{Y,j-1})$$

ove d_{XY} è la distanza tra le città X e Y e D è una costante (gli indici sono intesi modulo n). ■

Osservazione 1.7 *La Boltzmann machine (cfr. [2]) è una neural network che può essere vista come una estensione delle Hopfield networks con l'inclusione di unità hidden e con 'update rule' di tipo stocastico, anziché deterministico. I pesi sono ancora simmetrici. L'operazione della rete è basata sul principio fisico dell'annealing (cfr. Sezione relativa agli algoritmi simulated annealing). L'aggiornamento deterministico (1.43) si traduce in un aggiornamento stocastico, nel quale un neurone diventa attivo con probabilità*

$$p(y_k \leftarrow +1) = \frac{1}{1 + e^{-\Delta \mathcal{E}_k / T}}$$

ove T è un parametro ('temperatura' del sistema) e \mathcal{E} è l'energia. ■

1.4.8 Self-Organising Networks

Nei paragrafi precedenti abbiamo analizzato differenti tipi di networks per i quali l'apprendimento (training) aveva come obiettivo l'individuazione di una trasformazione $F: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ mediante la presentazione di 'campionamenti' ($\mathbf{x}^p, \mathbf{d}^p$ con $\mathbf{d}^p = F(\mathbf{x}^p)$).

Esistono, comunque, problemi per i quali non esistono tali tipi di campionamenti, consistenti in coppie di valori input ed output, ma per i quali si ha solo un insieme di patterns input. In questi casi la rete deve 'distillare' dai dati in input (in generale ridondanti) una 'opportuna' informazione.

Vediamo alcuni esempi di tali problemi.

- *clustering*: i dati in input possono essere raggruppati in 'cluster omogenei' e il sistema dovrebbe trovare questi clusters insiti nei dati.

- *dimensionality reduction*: i dati in input sono raggruppati in un sottospazio di dimensione inferiore alla dimensione dei dati. Il sistema deve apprendere una mappatura ottimale, in maniera che la varianza nei dati in input sia preservata nei dati in output.
- *vector quantisation*: il problema si presenta quando uno spazio continuo deve essere discretizzato. Lo spazio input è \mathbb{R}^n e l'output è una sua rappresentazione discreta. Il sistema deve trovare la discretizzazione ottimale dello spazio input.

Gli algoritmi di apprendimento (*unsupervised weight adapting algorithms* sono basati usualmente su qualche forma di competizione globale tra i neuroni.

Sono stati introdotti diversi tipi di self-organising networks. Segnaliamo in particolare lo schema *competitive learning* proposto in [978], uno schema simile introdotto in [660] (*Kohonen network*), lo schema *ART*, introdotto in [191] e il *Fukushima's cognitron* [427].

Un'analisi, anche sommaria, di tali reti esula dagli scopi di queste note introduttive. Per un approfondimento adeguato rinviamo alla letteratura specializzata. Per indicazioni mirate si veda in particolare il **link** 5, dal quale è anche possibile ricavare un'utile panoramica sul tipo di *Hardware (architetture parallele)* utilizzato per l'implementazione delle neural networks.⁵³

Sull'interesse delle neural networks nell'ambito della ricerca, riportiamo da **link** 5 quanto segue

“Neural Networks are interesting for quite a lot of very different people:

- *Computer scientists want to find out about the properties of non-symbolic information processing with neural nets and about learning systems in general.*
- *Statisticians use neural nets as flexible, nonlinear regression and classification models.*
- *Engineers of many kinds exploit the capabilities of neural networks in many areas, such as signal processing and automatic control.*
- *Cognitive scientists view neural networks as a possible apparatus to describe models of thinking and consciousness (High-level brain function).*
- *Neuro-physiologists use neural networks to describe and explore medium-level brain function (e.g. memory, sensory system, motorics).*
- *Physicists use neural networks to model phenomena in statistical mechanics and for a lot of other tasks.*
- *Biologists use Neural Networks to interpret nucleotide sequences.*
- *Philosophers and some other people may also be interested in Neural Networks for various reasons”.*

⁵³Principali riviste dedicate al settore: *Neural Networks* Pergamon Press, vol. 1 in 1988; *Neural Computation* MIT Press, vol. 1 in 1989; *IEEE Transactions on Neural Networks* Electrical and Electronics Engineers (IEEE), vol. 1 in March 1990; *IEEE Transactions on Evolutionary Computation* Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE); *International Journal of Neural Systems* World Scientific Publishing, vol. 1 in 1990; *International Journal of Neurocomputing* Elsevier Science Publishers, vol. 1 in 1989; *Neural Processing Letters* Kluwer Academic publishers, vol. 1 in 1994; *Neural Network News* AIWeek Inc, vol 1. September 1989; *Network: Computation in Neural Systems* IOP Publishing Ltd, 1st issue 1990; *Connection Science: Journal of Neural Computing* Carfax Publishing. vol. 1 in 1989; *International Journal of Neural Networks* Learned Information, vol. 1 in 1989; *Sixth Generation Systems* (formerly Neurocomputers) Gallifrey Publishing, 1st issue January, 1987; *JNNS Newsletter* (Newsletter of the Japan Neural Network Society) The Japan Neural Network Society, vol. 1 in 1989; *INTELLIGENCE - The Future of Computing* Intelligence, 1st issue: May, 1984.

Sulle prospettive future del settore riprendiamo da [278] la seguente considerazione

Following (publication of McCulloch and Pitt's first paper) a period of slow but steady growth we have now entered one of explosive growth: neural nets are now beginning to rival Artificial Intelligence studies in their potential for providing insights into how the mind/brain works, and in providing practical machinery for a variety of non-trivial information processing tasks.

1.5 Artificial Immune Systems: modelli del sistema immunitario

Il sistema immunitario è un ‘meccanismo’ biologico di grande complessità (paragonabile a quella del cervello), con caratteristiche ‘uniche’ e in grado di eseguire svariati compiti, quali il riconoscimento di forme (*pattern recognition*), l’apprendimento (*learning*), l’acquisizione di memoria, la generazione di diversità, l’ottimizzazione (risposta in tempo minimo), la robustezza (*noise tolerance*), il controllo distribuito (*distributed detection*).⁵⁴

A partire dai principi dell’immunologia, sono state introdotte di recente (cfr. ad esempio, [585], [296], [562], [310], [311]) tecniche computazionali di tipo nuovo, con lo scopo, da una parte di comprendere meglio il funzionamento del sistema immunitario, e dall’altra di risolvere problemi importanti e complessi in altre scienze applicate. Tale settore di ricerca viene indicato solitamente con il nome di *Artificial Immune Systems* (AIS), o anche *immune engineering* (IE), *immune computation*, *Immunity-Based Systems*, volendo significare che i concetti immunologici sono utilizzati per creare strumenti di calcolo.

In effetti, vi sono numerose proprietà del sistema immunitario che possono presentare un interesse nella ‘computer science’

- unicità: ogni individuo possiede il proprio sistema immunitario, con la sua particolare vulnerabilità e capacità;
- riconoscimento dell’estraneo: le molecole (dannose) che non sono ‘native’ per l’organismo sono riconosciute ed eliminate dal sistema immunitario;
- individuazione dell’anomalia: il sistema immunitario può individuare e reagire ai patogeni che l’organismo non ha incontrato in precedenza;
- capacità distribuita di individuazione: le cellule del sistema sono distribuite in tutto l’organismo e non sono soggette a un controllo centralizzato;
- individuazione imperfetta (*noise tolerance*): non è richiesto un riconoscimento perfetto, ossia il sistema è flessibile;

⁵⁴ *The natural immune system has many features that are desirable from a computer science standpoint. The system is massively parallel and its functioning is truly distributed. Individual components are disposable and reliable, yet the system as a whole is robust. Previously encountered infections are detected and eliminated quickly, while novel intrusions are detected on a slower time scale, using a variety of adaptive mechanisms. The system is autonomous, controlling its own behavior both at the detector and effector levels. Each immune system detects infections in slightly ways, so pathogens that are able to evade the defenses of one immune system cannot necessarily evade those of every other immune system, [1033].*

- rinforzamento e acquisizione della memoria: il sistema può ‘imparare’ le strutture dei patogeni, in maniera che le risposte successive agli stessi patogeni sono più rapide e efficienti.

Nel seguito verrà data una breve introduzione all’argomento, con l’intenzione particolare di mostrare come i meccanismi immunitari possono essere di ispirazione allo sviluppo di strumenti di calcolo. Per un approfondimento più adeguato si veda ad esempio [310], [311], [296].

1.5.1 Introduzione al sistema immunitario

Il sistema immunitario (*immune systems*, IS) è un complesso di cellule, molecole e organi che rappresentano un meccanismo di identificazione in grado di percepire e contrastare disfunzioni provenienti dalle proprie cellule (*infectious self*) e le azioni di microorganismi infettivi esterni (*infectious nonself*). L’interazione tra l’IS e altri sistemi e organi permettono la regolazione dell’organismo, garantendo il suo stabile funzionamento (cfr. ad esempio [614], [473], [356]).

Il sistema immunitario è in grado di riconoscere una grande varietà di ‘nonself patterns’ (dell’ordine di 10^{16}), distinguendoli dai ‘self patterns’ (dell’ordine di 10^6). Quando un elemento infettivo esterno (un *pathogen*) entra nell’organismo, il sistema lo individua e si mobilita per la sua eliminazione. Il sistema è in grado di ‘ricordare’ ogni infezione, in maniera che un’ulteriore esposizione allo stesso pathogen è trattata con maggiore efficienza.

Vi sono due sistemi, relazionati tra loro, mediante i quali l’organismo identifica il materiale estraneo: il sistema immunitario innato (*innate immune system*) e il sistema immunitario adattivo (*adaptive, or acquired, immune system*) (cfr. ad esempio [608]).

Il sistema immunitario innato⁵⁵ può distruggere molti elementi patogeni al loro primo incontro. Una componente importante di tale sistema è una classe di proteine del sangue nota come *complement*, che ha la capacità di assistere l’attività degli anticorpi. L’immunità innata, basata su un insieme di recettori (*pattern recognition receptors, PRRs*), può riconoscere patterns molecolari associati con ‘microbial pathogens’, chiamati *pathogen associated molecular patterns, PAMPs*. I PAMPs sono prodotti soltanto da microbi e non dall’organismo ospite; il loro riconoscimento da parte dei PRRs può fornire segnali per la presenza di agenti patogeni. Su questo si basa la capacità dell’immunità innata di distinguere tra self e nonself.

Il sistema immunitario adattivo, che abilita l’organismo a riconoscere e a rispondere anche a microbi mai incontrati in precedenza, è basato su un meccanismo di selezione clonale (*clonal selection*) di *linfociti* che producono recettori con particolari specificità (cfr. ad esempio [169]).

Una breve storia

Il 1796 rappresenta una data fondamentale nello studio scientifico dell’immunologia: è l’anno in cui E. Jenner scopre che il *vaccino*⁵⁶ induce una protezione contro il vaiolo; da qui il nome di *vaccinazione* dato al processo di inoculazione su individui sani di ‘campioni’ (indeboliti, o

⁵⁵Il nome deriva dal fatto che l’organismo nasce con la capacità di riconoscere certi tipi di microbi.

⁵⁶Vaiolo vaccino: una malattia contratta dai bovini affetti da quella che sembrava una forma benigna di vaiolo; il vaccino era ottenuto dal pus prelevato da un malato di vaiolo vaccino.

attenuati) di agenti che causano determinate malattie, con lo scopo di ottenere una protezione contro tali malattie.⁵⁷

Nel diciannovesimo secolo, R. Koch dimostra che le malattie infettive sono causate da *microrganismi patogeni* (pathogenic microorganisms), ognuno dei quali è responsabile di determinate *patologie*.

Nel 1880, L. Pasteur individua un vaccino contro la varicella. Il successo di tale vaccino stimola le ricerche sul meccanismo della protezione immunitaria. Nel 1890 E. von Behring e S. Kitasato trovano che il siero di individui inoculati contengono sostanze, chiamate *anticorpi* (antibodies), che si legano in maniera specifica agli agenti infettivi.

Nel 1900, J. Bordet e K. Landsteiner mostrano che il sistema immunitario è in grado di produrre anticorpi specifici contro sostanze chimiche sintetizzate artificialmente e che non esistevano precedentemente in natura.

Durante gli anni 1930–1950, si sviluppa la cosiddetta *template instruction theory* (Breinl e Haurowitz, L. Pauling) in base alla quale l'antigene contiene nella cellula l'informazione concernente la struttura complementare della molecola dell'anticorpo.

Gli anni successivi 1950–1970 vedono il declino delle teorie precedenti (antigen-template) in favore delle *teorie selettive* (selective theories). Il prototipo di tali teorie è la *clonal selection theory*, proposta da M. Burnet (1959).⁵⁸

N.K. Jerne (1974), a cui è dovuta l'idea *network*, e S. Tonegawa (1983) studiano la struttura e la diversità dei recettori.

Le ricerche più recenti riguardano in particolare lo studio di: autoimmune diseases, cytokines, antigen presentation, immune regulation, memory, DNA vaccines, intracellular and intercellular signaling, maturation of the immune response.

Per un approfondimento sulle notizie precedenti si veda, ad esempio, [89].

Struttura del sistema immunitario

I tessuti e gli organi che costituiscono il sistema immunitario (organi linfatici, *lymphoid organs*), distribuiti su tutto il corpo, sono collegati alla produzione, l'aumento e lo sviluppo dei linfociti (*lymphocytes*), i leucociti (*leukocytes*) che costituiscono la principale parte operativa del sistema immunitario.

Negli organi linfatici i linfociti interagiscono con altre cellule non linfatiche, sia durante il loro processo di maturazione che alla partenza della risposta immunitaria.

Gli organi linfatici possono essere divisi in: primari, o centrali (*primary, central*), responsabili della produzione di nuovi linfociti, e secondari, o periferici (*secondary, peripheral*) nei quali i linfociti vengono a contatto con gli antigeni. Tra i principali organi linfatici, segnaliamo: le tonsille e le adenoidi (*tonsils, adenoids*, nodi linfatici specializzati contenenti cellule che proteggono il sistema respiratorio), il sistema vascolare linfatico (*lymphatic vessels*, un network di

⁵⁷Significativo è un passaggio contenuto nella *Storia della guerra del Peloponneso* di Tucidide 460–400 A.C., a proposito della peste di Atene: *coloro che si ripresero dalla malattia non vennero mai colpiti una volta successiva, tanto che alcuni di essi speravano di essere al sicuro da ogni altra malattia*. Il termine latino *immunitas* = esenzione, recepisce tale significato.

⁵⁸L'essenza della clonal selection theory, come espressa da Burnet, è che: *no combining site is in any evolutionary sense adapted to a particular antigenic determinant. The pattern of the combining site is there and if it happens to fit, in the sense that the affinity of absorption to a given antigenic determinant is above a certain value, immunologically significant reaction will be initiated*.

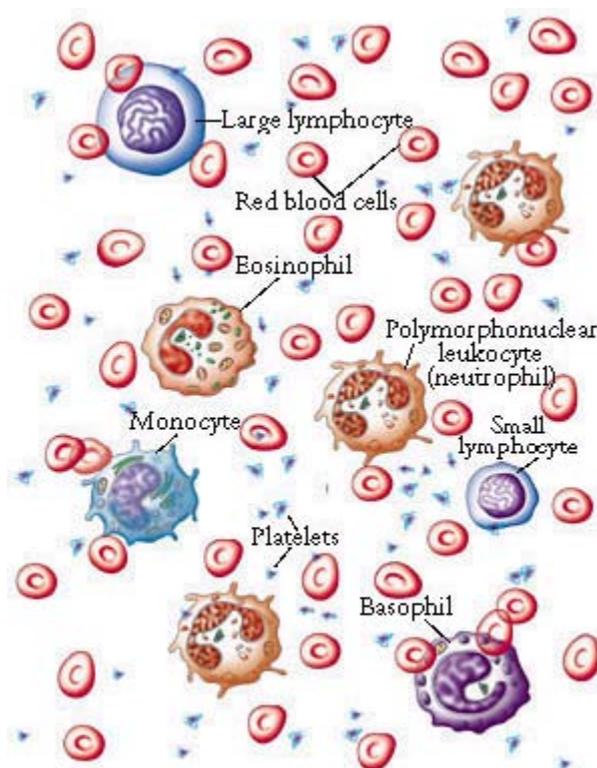


Figura 1.22: Morfologia dei vari tipi delle cellule del sangue. I globuli rossi (red blood cells) e le piastrine (platelets) sono le più numerose. I linfociti (lymphocytes) sono le cellule maggiormente responsabili della risposta immunitaria.

canali che trasportano il ‘lymph’, fluido con le cellule linfatiche), il midollo osseo (*bone marrow*, responsabile della generazione di cellule del sistema immunitario), nodi linfatici (*lymph nodes*, siti di convergenza dei vasi linfatici, con immagazzinamento di cellule B e T), il timo (*thymus*, ove migrano alcune cellule provenienti dal midollo osseo e dove si moltiplicano e maturano, trasformandosi in T cellule), la milza (*spleen*, ove i leucociti eliminano gli organismi ‘ostili’ contenuti nel flusso sanguigno), l’appendice (e i *Peyer’s patches*, nodi linfatici contenenti le cellule destinate a proteggere il sistema digerente).

L’architettura del sistema immunitario è di tipo multistrato (multi-layered), con tipi diversi di difesa a più livelli (cfr. Figura 1.23).

Tipi di cellule del sistema immunitario

Il sistema immunitario è composto da una grande varietà di cellule che traggono origine dal midollo osseo, ove la maggior parte maturano e da dove emigrano per sorvegliare i tessuti, circolando nel sangue e nei vasi linfatici. Alcune di esse sono responsabili della difesa generale, mentre altre hanno una funzione più specifica. Nella Figura 1.24 è rappresentata in

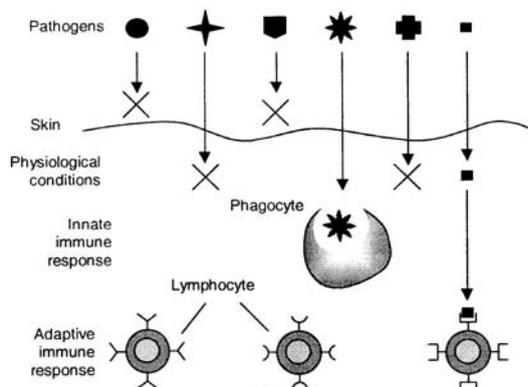


Figura 1.23: Struttura multi-layer del sistema immunitario.

maniera schematica una divisione strutturale tra le cellule e le secrezioni prodotte dal sistema immunitario.

Linfociti I linfociti (lymphocytes) sono dei leucociti, relativamente piccoli ($5\text{--}15\ \mu\text{m}$), molto importanti nel sistema immunitario. Vi sono due tipi principali di linfociti: B linfociti, o B cellule che, quando attivate, si differenziano in plasmociti, o plasma cellule (*plasmocyte*) in grado di secernere anticorpi; e i linfociti T, o T cellule.⁵⁹

La maggior parte dei linfociti è costituita da cellule che manifestano un'attività funzionale solo a seguito di un'interazione con i rispettivi antigeni. I linfociti B e T esprimono, sulla loro superficie, dei recettori altamente specifici a un determinato tipo di antigene.

Le principali funzioni delle B cellule sono la produzione e la secrezione di anticorpi (Ab), o immunoglobuline (Ig), come risposta a proteine estranee, quali batteri, virus e cellule tumorali. Ogni B cellula è programmata per produrre uno specifico anticorpo. Gli anticorpi, proteine specifiche che riconoscono e si legano a un'altra particolare proteina, giocano un ruolo fondamentale nel sistema immunitario.

Dal momento che gli antigeni sono strutturalmente diversi, il 'repertorio' degli anticorpi deve essere molto vasto. L'informazione genetica necessaria per la codifica di tale numero di differenti, ma collegate, proteine è memorizzata nel genoma di una cellula germinale (teoria della linea germinale, *germ-line theory*) e trasmessa attraverso generazioni.⁶⁰ Per un approfondimento della struttura degli anticorpi, si veda ad esempio [473], [356], [875], [1091].

Le T cellule maturano all'interno del timo (da qui il loro nome). La loro funzione comprende la regolazione dell'azione di altre cellule e l'attacco diretto delle cellule infettate. Le T cellule possono essere suddivise in tre gruppi

- Le cellule T *helper*, o semplicemente cellule Th, sono essenziali all'attivazione delle cellule

⁵⁹Nell'uomo vi sono circa 10^{12} linfociti (B e T cellule). Ricordiamo che il sistema di controllo nervoso è costituito da circa 10^{10} neuroni.

⁶⁰Un'altra teoria, *teoria della mutazione somatica* sostiene che un piccolo numero di geni della linea germinale può andare incontro ad una notevole diversificazione per effetto di mutazioni delle cellule somatiche con conseguente produzione di cloni di cellule immunocompetenti differenziate.

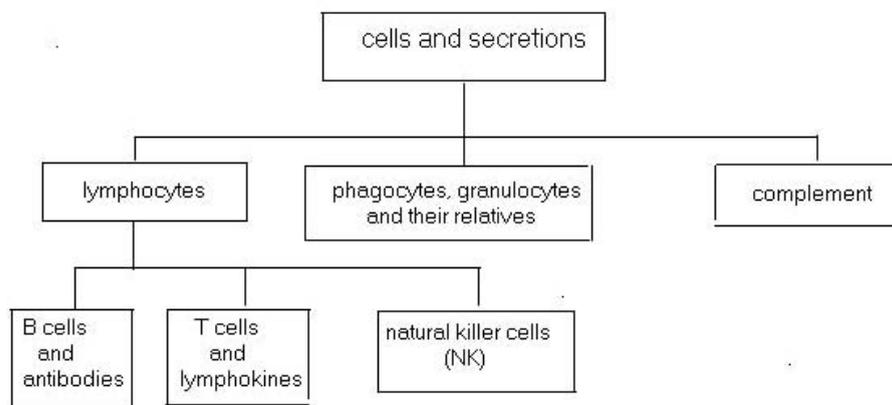


Figura 1.24: Divisione strutturale delle cellule e secrezioni del sistema immunitario.

B, di altre cellule T, dei macrofagi, e delle cellule NK (*natural killer*). Sono anche chiamate cellule CD4 o cellule T4.

- Le cellule T *killer*, o cellule T citotossiche, sono in grado di eliminare microbi, virus e cellule cancerose. Una volta attivate, attraverso legami chimici iniettano nelle altre cellule sostanze nocive e perforando la loro superficie ne causano la distruzione.
- Le cellule T *soppressori* sono vitali per il mantenimento della risposta immunitaria. Sono anche chiamate cellule CD8, e possono inibire l'azione di altre cellule del sistema immunitario. Senza la loro attività, la reazione immunitaria potrebbe portare a reazioni allergiche o a malattie autoimmuni.

L'attività delle cellule T si esplica principalmente mediante la secrezione di sostanze, note come citochine *cytokines* o, più specificatamente, linfocine *lymphokines*, che hanno una funzione di messaggeri chimici (chemical messenger): promuovono l'accrescimento, l'attivazione e la regolazione cellulare. Inoltre, possono eliminare delle cellule bersaglio e stimolare i macrofagi.

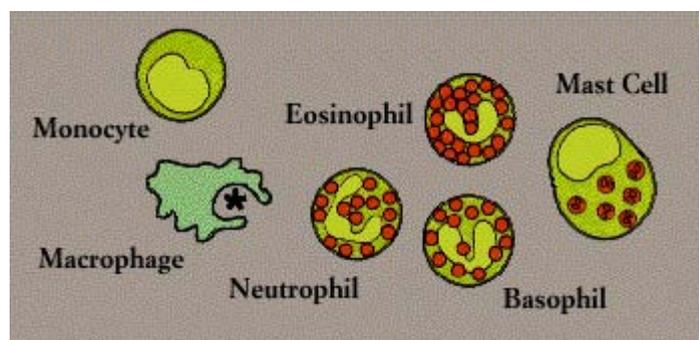


Figura 1.25: Cellule fagociti.

Le cellule NK, *natural killer*, un altro tipo di linfociti letali, non necessitano, a differenza delle cellule T killer, di riconoscere uno specifico antigene prima diniziare la loro azione. Esse

attaccano principalmente i tumori e contribuiscono alla regolazione del sistema immunitario mediante la secrezione di una grande quantità di linfocine.

I fagociti (*phagocytes*) (cfr. Figura 1.25) sono globuli bianchi con la capacità di ‘ingerire’ e ‘digerire’ microorganismi e particelle di antigene. Alcune di esse, chiamate APCs (*antigens presenting cells*) hanno anche la capacità di presentare antigeni ai linfociti.

Tra i fagociti vi sono i monociti (*monocytes*) e i macrofagi (*macrophages*, 15-20 μm). I monociti circolano attraverso il sangue e migrano nei tessuti, dove si trasformano in macrofagi, che sono cellule adibite a varie funzioni. In particolare, esse presentano antigeni ai linfociti T, dopo averli ‘digeriti’, e hanno un ruolo importante per l’innescò della risposta immunitaria.

Altri tipi di fagociti sono i neutrofili (*neutrophils*) e gli eosinofili (*eosinophils*), con funzioni simili a quelle dei macrofagi. I basofili (*basophils*), e le cellule *mast*, rivestono importanza nelle risposte allergiche.

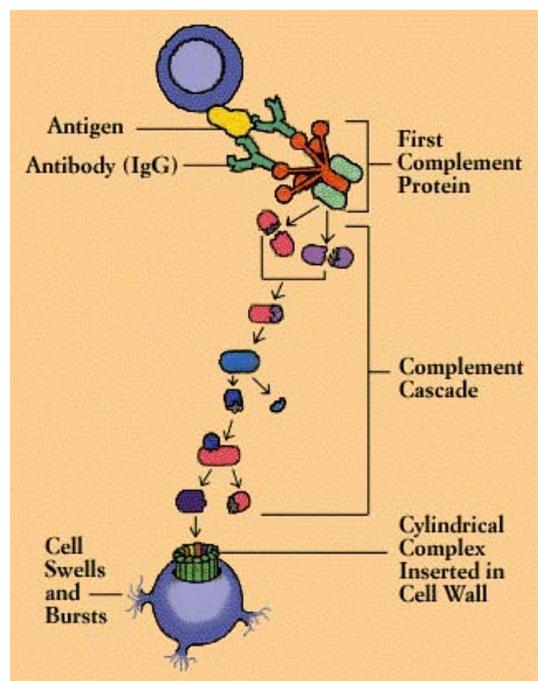


Figura 1.26: Sistema complemento (cascade reaction).

Il *sistema complemento* (illustrato in maniera schematica in Figura 1.26) è un sistema complesso costituito da un insieme di proteine (approssimativamente 25) in circolazione nel plasma che ‘complementa’ l’azione degli anticorpi. Quando il complemento individua un organismo ‘invasore’, ogni suo componente promuove una catena di reazioni (*complement cascade*). Il risultato è un complesso di proteine che si lega alla superficie dell’invasore promuovendo delle lesioni sulla loro membrana protettiva e facilitando l’azione dei macrofagi.

Funzionamento del sistema immunitario

In forma riassuntiva, il corpo è protetto da diversi tipi di cellule e di molecole che hanno come obiettivo l’eliminazione dell’antigene (Ag), una molecola ‘estranea’ originata da un batterio a

da altro.

Come indicato in maniera schematica in Figura 1.27 (I), cellule specializzate APC (*antigen presenting cells*), quali i macrofagi, errano nel corpo, ingerendo e digerendo gli antigeni e frammentandoli in peptidi antigenici (*antigenic peptides*).

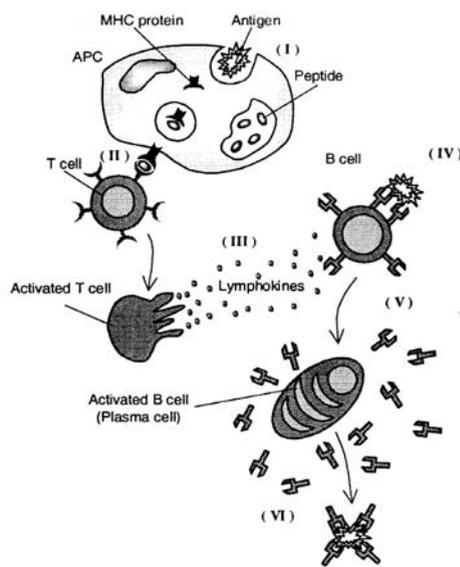


Figura 1.27: Funzionamento del sistema immunitario.

Frammenti di questi peptidi si uniscono a molecole con un'istocompatibilità maggiore (MHC, *major histocompatibility complex*) e sono evidenziate sulla superficie della cellula. Altri globuli bianchi, le cellule T, o linfociti T, attraverso recettori riconoscono differenti combinazioni di peptidi MHC (cfr. (II) in Figura). Le T cellule attivate si dividono e secernono linfocine, segnali chimici che mobilitano altre componenti del sistema (III), in particolare le B cellule. I recettori delle B cellule, a differenza di quelli delle T cellule, possono riconoscere parti di antigene in libertà nella soluzione, senza le molecole MHC (IV). Quando attivate, le B cellule si dividono e si differenziano in plasmacellule che secernono proteine anticorpo (*antibodies proteins*) (V), che legandosi agli antigeni li neutralizzano (VI) o iniziano la loro distruzione mediante gli enzimi complemento.

Alcune cellule T e B diventano cellule di memoria (*memory cells*) e rimangono in circolazione permettendo una più rapida risposta allo stesso tipo di antigene.

1.5.2 Immune Engineering

Le nozioni discusse in precedenza hanno avuto solo lo scopo di introdurre il problema biologico. Rimangono, naturalmente, da approfondire diversi aspetti, che rivestono una grande rilevanza anche per le applicazioni alla computer science.

Una questione importante riguarda la risposta *selettiva* del sistema ai diversi tipi di antigeni. A tale riguardo, segnaliamo un'importante ipotesi, nota come *clonal selection principle*, in base

alla quale solo quelle cellule (B o T) che riconoscono gli antigeni proliferano (cfr. Figura 1.28 per una rappresentazione schematica).

Le nuove cellule sono copie (*cloni*) delle genitrici soggette a un meccanismo di mutazione ad ‘alta velocità’ (*somatic hypermutation*).⁶¹ Una teoria alternativa alla precedente, proposta

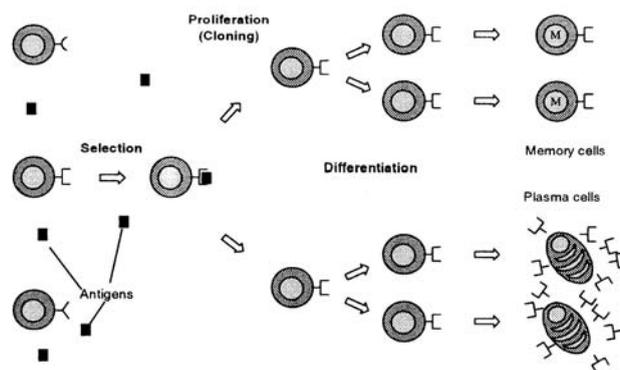


Figura 1.28: Rappresentazione schematica della teoria della selezione clonale.

inizialmente in [614] (per un’eccellente introduzione, inclusa una discussione del concetto, molto importante, dello *shape space*, si veda [890], [53]), è la *immune network theory*, molto utile per lo sviluppo di *artificial immune networks* e *learning-machines*. In tale teoria si suggerisce che il sistema immunitario sia composto da un reticolo (network) di molecole e cellule che si riconoscono a vicenda, anche in assenza di antigeni: l’attenzione è spostata dalle molecole e dalle cellule alle *interazioni*. Si tratta di una visione *dinamica* del sistema: gli anticorpi vengono prodotti in continuazione (in maniera random), e di conseguenza vi è una continua rigenerazione delle cellule immunocompetenti.⁶²

A partire sia dalla teoria clonale che dalla teoria network sono stati proposti diversi tipi di modelli matematici, basati in generale su sistemi di equazioni differenziali (si veda, ad esempio, [973],[768]).

L’utilizzo di tali modelli è in un’ottica ‘tradizionale’: si cerca di simulare matematicamente il comportamento del sistema immunitario, o di alcuni suoi aspetti rilevanti, allo scopo di cercare conferme alle ipotesi, o per prevedere il comportamento del sistema in risposta a particolari inputs.

Con il termine di *immune engineering*, o *computation*, si intende qualche cosa di più ‘ambizioso’: prendere suggerimenti dal sistema biologico per sviluppare nuovi strumenti (tools) di calcolo.

⁶¹Sottolineiamo l’analogia con la selezione naturale: i cloni ‘fittest’ sono quelli che riconoscono meglio l’antigene, o piuttosto quelli che sono ‘meglio attivati’.

⁶²*It appears that the immune system can recognize virtually any molecule and mount an immune defence against it. This fact prompted N. Jerne to suggest that the immune system can recognize itself, in the sense that, for each antibody produced, there is another antibody that will recognize it. If this is true, then the immune system is not merely a collection of isolated cells each producing its own type of antibody. Rather, it is a network of cells and antibodies which, even in the absence of foreign antigens, undergoes an intricate series of interactions within itself. These interactions can determine which part of the complete repertoire is actually expressed at any one time, as well as affecting the response to foreign antigen. [973].*

Un risultato ‘pionieristico’ in questa direzione è contenuto in [378] (1986), ove viene discusso un modello dinamico per il sistema immunitario basato sulla teoria immune network. Il modello, consistente in un insieme di equazioni differenziali, con una ‘soglia’, per eliminare gli anticorpi inutili, e degli operatori genetici per introdurne dei nuovi, viene dimostrato equivalente a un sistema di apprendimento (*learning classifier system*). Il sistema immunitario artificiale introdotto in [378] è stato fonte di ispirazione per diversi altre strategie basate sul sistema immunitario.

Le cellule immunitarie e le molecole vengono rappresentate come stringhe binarie di lunghezza variabile. La molecola dell’anticorpo è rappresentata dai suoi *idiotope* e *paratope*,⁶³ concatenati in una singola stringa.

Per modellizzare il fatto che due molecole possono reagire in più di un modo, si permette alle stringhe di corrispondere (to match) in maniera complementare in ogni possibile allineamento. Le seguenti equazioni definiscono gli elementi della matrice $\{m_{ij}\}$ delle *matching specificities*

$$m_{ij} = \sum_k G \left(\sum_n e_i(n+k) \wedge p_j(n) - s + 1 \right)$$

ove $G(x) = x$ per $x > 0$ e $G(x) = 0$ altrimenti, $e_i(n)$ è il bit n -mo dell’idiotope i -mo, $p_j(n)$ è il bit n -mo del paratope j -mo, \wedge corrisponde alla ‘complementary matching rule’ (operazione XOR), e s è una ‘matching threshold’.

Per modellizzare la dinamica del network, introdotti N tipi di anticorpi con concentrazioni al tempo t ($x_1(t), x_2(t), \dots, x_N(t)$) e n antigeni con concentrazioni ($y_1(t), y_2(t), \dots, y_n(t)$), si considera il sistema di equazioni differenziali

$$\frac{dx_i}{dt} = c \left[\sum_{j=1}^N m_{ji} x_i x_j - k_1 \sum_{j=1}^N m_{ij} x_i x_j + \sum_{j=1}^n m_{ji} x_i y_j \right] - k_2 x_i$$

per $i = 1, 2, \dots, N$. Il primo termine rappresenta la stimolazione del paratope di un anticorpo di tipo i mediante l’idiotope di un anticorpo j . Il secondo termine rappresenta la soppressione di un anticorpo di tipo i quando il suo idiotope è riconosciuto dal paratope di tipo j . Il parametro c è una rate constant che dipende dal numero di collisioni per unità di tempo e la rate di produzione di anticorpi stimolata da una collisione. La costante k_1 rappresenta una possibile differenza tra stimolazione e soppressione. Il terzo termine modella le concentrazioni di antigene, e infine l’ultimo termine modella la morte naturale (k_2 , natural death rate).

Per generare nuovi tipi di anticorpi, vengono utilizzati operatori genetici, quali il *crossover*, *point mutation* e *inversion*.

Alcune applicazioni

Allo scopo di mostrare l’interesse dei sistemi immunitari artificiali nelle applicazioni, elencheremo nel seguito alcuni esempi significativi, rinviando per una panoramica più completa, ad esempio, a [311].

⁶³L’*idiotope* è quella parte di un anticorpo che è riconosciuta da un altro anticorpo, ossia è la parte che agisce come un antigene. Il *paratope* è quella parte dell’anticorpo che riconosce un antigene e si lega ad esso.

Robotica Uno degli aspetti più complicati nella robotica è l' *autonomous navigation problem*, ossia riuscire a far eseguire ad un robot certi compiti senza alcuna guida esterna. Soluzioni basate sull'immune network theory sono state proposte nei lavori [600], [1130]. Il robot costruito, detto *immunoid*, è stato validato in corrispondenza al problema di raccolti di rifiuti in maniera autosufficiente, ossia un robot che raccoglie un insieme di immondizie e le pone in un raccogliitore senza che le batterie si esauriscano (cfr. Figura 1.29).

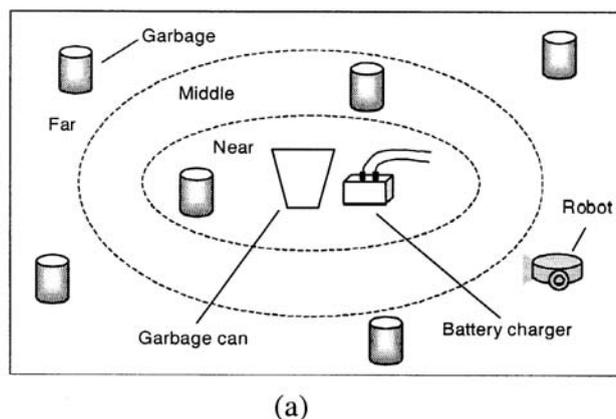


Figura 1.29: Ambiente di test di un algoritmo consensus-making basato sugli immune networks.

Si assume che il robot consumi energia ad ogni passo temporale, quando carica immondizia e quando entra in collisione con ostacoli. Gli antigeni sono responsabili dell'informazione di immondizia (danno la direzione), di ostacoli (direzione) e della home base (direzione e distanza), e anche del livello corrente di energia interna. Una coppia di regole condizione/azione desiderate sono assegnate al paratope di ogni anticorpo e il numero di identificazione degli anticorpi che interagiscono sono assegnati ai loro idiotopi. La condizione 'desiderata' è la stessa che per l'antigene. Il livello di concentrazione di anticorpo permette la selezione per un dato antigene. Tale schema rende gli anticorpi responsabili per il corretto funzionamento del robot. Il modello include il concetto di *dinamica*, responsabile per la variazione del livello di concentrazione di anticorpi e il concetto di *metadinamica*, che mantiene la quantità appropriata di anticorpi incorporando nuovi tipi e eliminando quelli inutili. La concentrazione $a_i(t)$ dell'anticorpo i -mo è soluzione del seguente sistema

$$\frac{dA_i(t)}{dt} = \left[\alpha \sum_{j=1}^N m_{ji} a_j(t) - \alpha \sum_{k=1}^N m_{ik} a_k + \beta m_i - k_i \right] a_i(t)$$

$$a_i(t+1) = \frac{1}{1 + \exp(0.5 - A_i(t+1))}$$

ove N è il numero degli anticorpi, α e β sono costanti positive, m_{ji} e m_i denotano le affinità tra gli anticorpi j e i e, rispettivamente, tra l'antigene individuato e l'anticorpo i . Il primo e il secondo termine indicano stimolazione e soppressione da altri anticorpi, mentre il terzo termine rappresenta la stimolazione dall'antigene. Il quarto termine corrisponde alla morte naturale. La seconda equazione è una funzione 'squashing' che assicura la stabilità della concentrazione.

Nei lavori [623] e [702] viene studiato un sistema di robots (DARS, Distributed Autonomous Robotic Systems) che possono comunicare tra loro e insieme eseguono dei compiti assegnati in un dato ambiente. Il sistema immunitario proposto utilizza sia il *clonal selection principle*, che la *immune network theory* e le *B-T-cell interactions*. Il comportamento di ciascun robot può essere stimolato o soppresso dagli altri robots. Per aumentare la capacità di adattamento del sistema, le equazioni del network tengono in conto anche le funzioni delle T cellule helper e soppressori.

Controllo In [673] viene introdotto un sistema di calcolo (ICS, Immunized Computational Systems) che utilizza la metafora del sistema immunitario per costruire tecniche numeriche di controllo che riproducono la ‘robustezza’ e la capacità di adattamento del sistema biologico. L’applicazione è al problema di controllo di un aereo.

Il sistema proposto si basa su una struttura ibrida: i blocchi costitutivi, che mimano i blocchi costitutivi del sistema immunitario, sono composti da *artificial neural networks*, *fuzzy systems* e *evolutionary algorithms*. La metafora immunitaria utilizza il *clonal selection principle*, insieme al concetto di *affinity maturation*.

In [863] viene proposto un metodo, basato sulla metafora del sistema immunitario, per determinare la sequenza di decisioni per un problema di controllo di un impianto. Il metodo utilizza il formalismo delle *Petri Nets* e la *immune network theory*.

Ottimizzazione Nel lavoro [512] vengono utilizzate le caratteristiche del sistema immunitario per migliorare la convergenza di un *Genetic Algorithm*. L’applicazione è nel contesto dei problemi di ottimizzazione di strutture (minimo peso con vincoli fissati vincoli sugli stresses di tensione e compressione).

In [426] viene proposto un algoritmo di tipo immunitario per il problema dell’ottimizzazione di una funzione multimodale.

In [362] viene proposto un algoritmo di ottimizzazione adattivo per la risoluzione del problema *n-TSP*, un’estensione del tradizionale problema del commesso viaggiatore, nella quale vengono presi in considerazione *n* viaggiatori. L’algoritmo è basato sul concetto della *immune network* e della *MHC peptide presentation*. I principi della immune network sono usati per produrre i comportamenti adattivi dei commessi e MHC è utilizzata per indurre comportamenti competitivi tra i commessi. I commessi possiedono un sensore, che mima la presentazione da parte dei macrofagi degli MHC peptides, le cellule T e le cellule B sono usate per controllare il comportamento dei commessi.

Neural Networks Il sistema immunitario e il sistema nervoso hanno in comune diverse interessanti caratteristiche che suggeriscono la possibilità di un’utile interazione. In effetti, si tratta di un campo di ricerca in pieno sviluppo, con applicazioni ai campi tradizionali delle reti neurali.

Anomaly detection Il comportamento normale di un sistema è spesso caratterizzato da una serie di osservazioni lungo il tempo. Il problema dell’individuazione di novità, o anomalie, può essere visto come la ricerca di deviazioni di una proprietà caratteristica nel sistema.

Un campo interessante di applicazione della anomaly detection è dato dal problema della protezione dei calcolatori da viruses, utenti non autorizzati, ecc. In [409] il problema della protezione di un calcolatore viene confrontato con quello dell'apprendimento tra *self* e *non-self*.

In [860] viene proposto un modello per l'individuazione di un virus e la sua neutralizzazione mediante agenti autonomi e eterogenei. Il sistema individua i viruses mediante la corrispondenza (matching) tra un'informazione *self* (ad esempio, i primi bytes dell'intestazione di un file, la grandezza del file e il path, ecc.) e i file ospiti correnti. I viruses sono neutralizzati mediante overwriting l'informazione self sui files infettati e il salvataggio viene ottenuto copiando lo stesso file da altri ospiti non infettati sulla rete. Il sistema è composto dai seguenti tipi di agenti

- *detection/neutralization agents*, chiamati *antibody agents*;
- *killer agents* (metafora delle cellule T killer) responsabili della rimozione di files alterati che sono neutralizzati dagli 'antibody agents';
- *copy agents* che mandano e ricevono richieste per copiare files non infettati attraverso la rete;
- *control agents* (metafora delle cellule T helper) responsabili del controllo del processo del sistem antirus.

In [562] viene sviluppato un sistema immunitario per la protezione di reti di calcolatori.

Per una discussione critica dell'utilizzo dei sistemi immunitari artificiali per la protezione dei calcolatori, si veda [1033].⁶⁴

Ulteriori applicazioni Per brevità, di altre importanti applicazioni ci limitiamo a una semplice segnalazione, rinviando a [311] per una descrizione più dettagliata e per l'indicazione della corrispondente bibliografia: *learning, pattern recognition, concept learning, generation of emergent properties, inductive problem solving, finite-state automation, genetic programming, computer models, cellular automaton model, disease processes, scheduling, data mining, classifier systems, sensor-based diagnosis, a self-identification process.*

Sulle potenzialità delle idee introdotte in precedenza riprendiamo da [311] la seguente considerazione

The last few years were committed by a great amount of interest and work in the Artificial Immune Systems from many different areas of research, from medical to computer sciences. Characteristics of the immune system like uniqueness, distribution, pathogen recognition, imperfect detection, reinforcement learning and memory are very suitable for the development of systems which are dynamic, distributed, self-organized and autonomous. The areas of application are as wide as the potentialities of the system.

⁶⁴Dal Sommario: *Natural immune systems provide a rich source of inspiration for computer security in the age of the Internet. Immune systems have many features that are desirable for the imperfect, uncontrolled, and open environments in which most computers currently exist. These include diversity, disposability, adaptability, autonomy, dynamic coverage, anomaly detection, multiple layers, identity via behavior, no trusted components, and imperfect detection. These principles suggest a wide variety for a computer immune system.*

1.6 Calcolo mediante il DNA. Introduzione alla matematica biologica

I calcolatori che utilizzano il DNA, brevemente DNA *computers*, hanno aperto una prospettiva interamente nuova nel calcolo scientifico. Invece che chip, i calcolatori DNA utilizzano le componenti: A, C, G, e T del DNA come unità di memoria e le tecniche biologiche, basate sull'azione di opportuni enzimi (operatori biologici), come operazioni fondamentali.

In un calcolatore DNA, il calcolo avviene nella *provetta* (*test tube*). L'input e l'output sono entrambi filamenti di DNA, le cui sequenze genetiche rappresentano una codifica di informazioni. Un programma su un calcolatore DNA è eseguito come una successione di operazioni biochimiche, che hanno l'effetto di sintetizzare, estrarre, modificare e clonare i filamenti di DNA.⁶⁵

In modo superficiale, la sola differenza fondamentale tra i calcolatori convenzionali e i calcolatori DNA è la capacità di memoria: i calcolatori elettronici hanno due stati (on o off), mentre i DNA ne possiedono quattro (C, G, A o T). In teoria, quindi, i calcolatori DNA possono eseguire qualunque calcolo che può essere eseguito da quelli tradizionali. Ma i calcolatori DNA hanno delle specifiche caratteristiche.

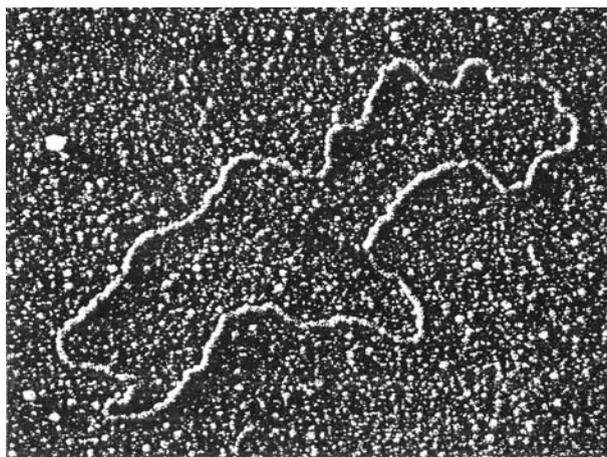


Figura 1.30: Immagine al microscopio elettronico di una molecola di DNA (dimensioni: $\approx 2000 \text{ \AA}$ (1 $\text{\AA} = 1 \text{ angstrom} = 10^{-10} \text{ m} = 0.1 \text{ nanometro (nm)}$)) [1063].

Per primo, la memoria DNA è compatta. Un centimetro cubo di DNA può memorizzare all'incirca 10^{21} bit di informazioni, mentre con l'attuale tecnologia, i calcolatori convenzionali hanno limiti di memoria del tipo 10^{14} . Secondo, le reazioni biochimiche operano altamente in parallelo: un singolo passo di operazioni biochimiche può essere eseguito in maniera da influire

⁶⁵È opportuno sottolineare la differenza di contenuti tra le due terminologie: DNA computing e Biocomputing. Usualmente, come Biocomputing si intende l'insieme delle tecniche (algoritmi, strutture dati, programmi di calcolo, ...) che la computer science può offrire come aiuto al biologo per studiare i geni (ad esempio, le proprietà delle sequenze dei nucleotidi nel DNA, la struttura di una proteina, cfr. Capitolo 3). Nel DNA computing, invece, è la *biologia molecolare che aiuta il 'computer scientist' a risolvere un problema*. In realtà il DNA computing può essere considerato un sottocampo della *Molecular computing*, essendo, a priori, arbitraria la scelta del tipo di molecole da "manipolare".

contemporaneamente su 10^{14} (secondo alcuni ricercatori anche fino a 10^{20}) filamenti (strand)⁶⁶ di DNA nella provetta.

Tali proprietà suggeriscono che i calcolatori DNA possono essere utili per risolvere quei problemi che tradizionalmente sono considerati algoritmicamente intrattabili (problemi NP-completi).

Inoltre, i calcolatori DNA possono essere altamente efficienti dal punto di vista energetico. Gli enzimi che l'evoluzione ha prodotto e che implementano le operazioni nel calcolo DNA possono operare praticamente alla temperatura dell'ambiente, contrariamente alla necessità di dispersione del calore prodotto dai calcolatori tradizionali (che aumenta al diminuire delle dimensioni dei chip).

Tra i possibili svantaggi dei calcolatori DNA segnaliamo in particolare: la difficoltà di comunicare informazione tra differenti filamenti, che porta all'impossibilità di implementare le usuali tecniche di parallelizzazione utilizzate sulle architetture parallele tradizionali. Dal punto di vista applicativo, il problema più serio è rappresentato dagli errori, dovuti sostanzialmente al fatto che gli strand di DNA possono essere danneggiati o non corrispondere esattamente alle aspettative, e che le operazioni biotecnologiche hanno dei limiti di affidabilità (%95 di affidabilità per tali operazioni è considerato eccellente).

Anche se preparata da alcuni precursori (con lavori nella teoria del linguaggio formale e la selezione artificiale di RNA, [536], [989], [1049]) la nascita del nuovo campo di ricerca: *DNA computation* è fatta risalire al Novembre 1994, data di pubblicazione del lavoro 'shock' di Adleman[7], nel quale viene descritta la risoluzione, manipolando in laboratorio il DNA, di un esempio di problema di Hamilton (*Hamilton path problem*, HPP). Il settore ha avuto un rapido successo, testimoniato dal moltiplicarsi 'impetuoso' dei lavori collegati all'argomento (si veda la bibliografia sul **link** 1). Tra i lavori più significativi segnaliamo [8], [634], [687], [730], [756], [906], [916], [917].

L'esperimento di Adleman ha, in un certo senso, rivoluzionato il modo di concepire i rapporti tra la *matematica* e la *biologia*. Tradizionalmente, è la matematica che fornisce strumenti (modelli stocastici, sistemi dinamici, algoritmi, ...) per indagare fatti biologici. La direzione è: *matematica* \rightarrow *biologia*. La direzione opposta: *biologia* \rightarrow *matematica* è, solitamente, intesa nel senso che la biologia ha sollecitato (molto spesso) lo sviluppo di nuove tecniche e teorie matematiche. Questo tipo di interazioni viene indicato con il termine di *Biomatematica*, comunemente inteso come abbreviazione di: biologia-matematica, ove biologia è il sostantivo e matematica l'aggettivo qualitativo.

Con l'esperimento di Adleman la direzione: *biologia* \rightarrow *matematica* assume un nuovo significato: *un problema matematico è l'oggetto per il quale gli strumenti biologici sono utilizzati*. In questo senso la matematica diventa il sostantivo e la biologia l'aggettivo. Da qui il termine: *matematica-biologica*, *biological mathematics* per indicare campi di ricerca quali il DNA computing (cfr. [634]).

Per un approfondimento delle nozioni biologiche introdotte in questa sezione si veda, ad esempio, [1134], [1063]. Per comodità, ricorderemo alcune nozioni fondamentali (cfr. anche Glossario).

⁶⁶I termini *strand* (filamenti), *oligonucleotide*, *oligo*, e *polynucleotide*, si riferiscono tutti a molecole di DNA single-stranded (ad un filamento), e sono, grosso modo intercambiabili. Tuttavia, 'oligo' significa 'pochi' e allora si riferisce più propriamente a filamenti corti - poche decine di nucleotidi.

1.6.1 DNA e proteine

Le *proteine* sono gli agenti fondamentali della vita: un essere umano contiene all'incirca 10^5 differenti proteine. In particolare sono proteine gli *enzimi* che sono molecole alla base delle trasformazioni chimiche in una cellula.⁶⁷

L'informazione che definisce la struttura primaria⁶⁸ di ogni proteina è codificata nel DNA (acido desossiribonucleico, deoxyribonucleic acid). La proteina, nella sua struttura primaria, è una sequenza lineare di una combinazione di 20 aminoacidi differenti.

Il DNA è una sequenza (a doppia elica, double stranded) di 4 nucleotidi, e una porzione di sequenza di DNA (un gene) codifica l'informazione che determina la sequenza di aminoacidi della proteina codificata da quel particolare gene. Pertanto, il DNA contiene l'informazione genetica (*genetic code*) che definisce le proteine, gli elementi fondamentali (*engine* della vita).⁶⁹

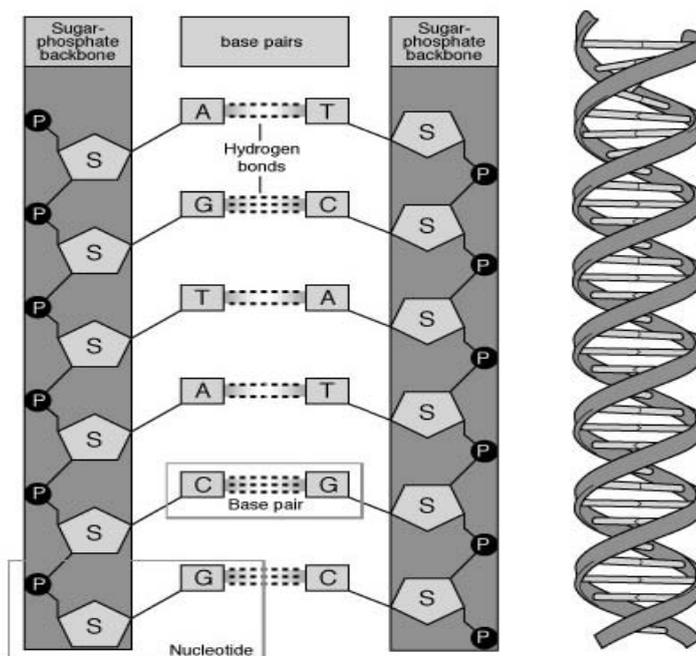


Figura 1.31: Schema della doppia elica del DNA (Z = zucchero, P = fosfato, A = adenina, T = timina, G = guanina, C = citosina). Il diametro dell'elica è dell'ordine di 20 Å.

⁶⁷Per avere un ordine di grandezza dei tempi di reazione in biochimica, gli enzimi convertono il substrato in prodotto in un tempo dell'ordine di millisecondi (ms, 10^{-3}). Alcuni enzimi agiscono anche in tempi più rapidi, dell'ordine di microsecondi (μ s, 10^{-6} s). Il tempo di "svolgimento" della doppia elica del DNA (unwinding of the DNA double helix), che è essenziale per la sua replicazione, è un evento di microsecondi.

⁶⁸La struttura primaria è il primo prodotto della sintesi della proteina. La struttura finale della proteina, che determina la sua funzione, è il risultato dell'interazione tra la struttura primaria e l'ambiente. Lo studio di tale processo, indicato come *protein folding problem*, è oggetto di analisi nel Capitolo successivo.

⁶⁹*DNA is a very long, threadlike macromolecule made up of a large number of deoxyribonucleotides, each composed of a base, a sugar, and a phosphate group. The bases of DNA molecules carry genetic information, whereas their sugar and phosphate groups perform a structural role (backbone). ... The sugar in a deoxyribonucleotide is deoxyribose. The deoxy prefix indicates that this sugar lacks an oxygen atom.* [1063].

I quattro nucleotidi (oligomeri) che compongono uno strand di DNA sono: adenina (A, adenine), guanina (G, guanine), citosina (C, cytosine) e timina (T, thymine); vengono anche indicati come *basi*.

La struttura chimica del DNA (la nota doppia elica) è stata analizzata da James Watson e Francis Crick nel 1953. Essa consiste in un legame (bond) di due sequenze lineari di basi, con una particolare proprietà di complementarità: l'adenina si lega con la timina e viceversa, e la citosina si lega con la guanina e viceversa. Ciò è noto come *Watson-Crick complementarity* ed è anche indicato come $\bar{A} = T$, $\bar{T} = A$, $\bar{C} = G$, $\bar{G} = C$. Ogni sequenza di nucleotidi, ad esempio TAGCC, ha una sequenza complementare, ATCGG, che si lega ad essa per formare un doppio filo (double strand) di DNA. La lunghezza totale del DNA umano è circa $3 \cdot 10^9$ coppie di basi (base pairs, *bp*).⁷⁰

Ogni filamento di DNA (DNA strand) ha due differenti estremi (end) che determinano la sua polarità: il 3' end (3' carbon) e il 5' end (5' carbon). La convenzione è di listare una sequenza di un filamento di DNA partendo da un 5' end e finendo al 3' end. La doppia elica è un legame antiparallelo (le corrispondenti 5'-3' direzioni sono opposte) di due filamenti complementari (cfr. Figura 1.32). I due filamenti sono tenuti insieme da legami di idrogeno e da legami idrofobi (hydrophobic bonding= associazione di gruppi non polari fra loro in soluzione acquosa, dovuta alla tendenza delle molecole d'acqua a escludere le molecole non polari).⁷¹

1.6.2 Processi di manipolazione del DNA

Negli ultimi anni sono state sviluppate e messe a punto diverse tecniche per studiare e manipolare il DNA in laboratorio. Tali tecniche, indicate brevemente come *biotecnologie*, sono alla base dell'implementazione dei DNA computer che esamineremo nel seguito. Premettiamo pertanto una piccola descrizione di alcune di esse.

- *Annealing e melting*: opportune condizioni di temperatura, pH, . . . , rendono possibile appaiare (*anneal*) due singoli filamenti antiparalleli e complementari per formare un doppio filamento e viceversa separarli (*melt*) per ottenere da una doppia elica due singoli filamenti. Il processo di annealing, chiamato anche "hybridization", avviene attraverso i legami di idrogeno che si instaurano quando due coppie di basi complementari sono poste in vicinanza. Come indica il nome, il processo di melting può essere ottenuto innalzando opportunamente la temperatura. Dal momento che i legami di idrogeno tra filamenti sono significativamente più deboli dei legami covalenti tra nucleotidi adiacenti, l'innalzamento della temperatura separa i due filamenti senza procurare rotture nei filamenti. In realtà, lo stesso effetto può essere ottenuto mediante "lavaggio" (washing) del filamento doppio di DNA in acqua distillata. Il basso contenuto di sale destabilizza i legami di idrogeno tra i due filamenti e quindi può separare i due filamenti. L'aumento di temperatura può, tuttavia, essere più selettivo,

⁷⁰Per curiosità, il batterio E. coli ha una singola molecola circolare di DNA composta da 4.610^6 coppie di basi, con una lunghezza totale di 1.4 mm. La molecola DNA in una cellula diploide nell'uomo, se distesa avrebbe una lunghezza totale di 1.7 metri. Svolgendo il DNA presente in tutte le cellule si potrebbe raggiungere la luna . . . 6000 volte!

⁷¹A DNA chain has polarity. One end of the chain has a 5'-OH group and the other a 3'-OH group, neither of which is linked to another nucleotide. By convention, the symbol ACG means that the unlinked 5'-OH group is an deoxyadenylate, whereas the unlinked 3'-OH is on deoxyguanylate. Thus, the base sequence is written in the 5' → 3' direction. Recall that the amino acid sequence of a protein is written in the amino → carboxyl direction. Note that ACG and GCA refer to different compounds, just as Glu-Phe-Ala differs from Ala-Phe-Glu.[1063].

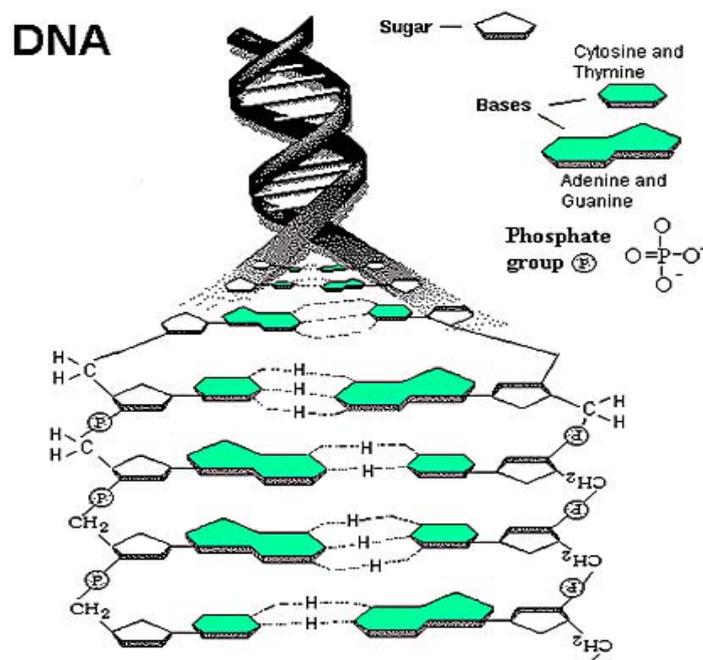


Figura 1.32: Complementarietà delle coppie di basi guanina-citosina e adenina-timina.

nel senso che può essere usato per separare brevi sequenze del doppio filamento, lasciando intatto altre sequenze più lunghe.

- *Ligation*: un opportuno enzima (detto *ligase*) causa la concatenazione di due sequenze in un unico filamento.
- *Polymerase extension*: un filamento singolo (single strand) che presenta una parte formata da una sottosequenza a due filamenti (double stranded subsequence) può essere polimerizzato (polimerized). Il risultato è una molecola interamente a due filamenti (double stranded). La opportuna sequenza complementare è sintetizzata e unita (annealed) al filamento originario.
- *Synthesis*: è possibile sintetizzare in laboratorio un filamento prefissato di DNA, almeno fino ad una certa lunghezza. Filamenti “più lunghi” sono ottenuti per clonazione da diversi organismi e possono, quindi, essere prodotti in grandi quantità.
- *Union* (merging): dati due o più provette (test tube), diciamo T_1, \dots, T_n , è possibile porre in una nuova provetta l'unione di tutti i filamenti contenuti in T_1, \dots, T_n .
- *Extraction*: data una provetta T e un filamento s , è possibile estrarre tutti i filamenti in T che contengono s come una sottosequenza, e separarli da quelli che non la contengono.
- *Amplify*: il contenuto di una provetta di DNA può essere amplificato, ossia tutti, o una parte dei filamenti presenti, possono essere duplicati.

- *PRC*, *Polymerase Chain Reaction*: una “macchina” (manipolazione di più alto livello) che permette di realizzare alcune operazioni sui filamenti di DNA.⁷² Una di esse è l’operazione descritta in precedenza di amplify, un’altra è la *selection*, mediante la quale è possibile, in una provetta, selezionare tutti i filamenti che iniziano (o finiscono) con una sottosequenza assegnata.
- *Detect*: data una provetta T , con detect si indica l’operazione di laboratorio che controlla se T contiene almeno un filamento di DNA.
- *Length*: con una tecnica che utilizza un particolare gel, è possibile separare filamenti di lunghezza differente.
- *Cut*: alcuni enzimi, detti *restriction enzymes* possono tagliare un filamento dove appare una specifica sottosequenza.⁷³
- *Mark*: l’operazione, consistente nell’‘etichettare’ filamenti in maniera che essi possano separati o manipolati diversamente in forma selettiva, può essere effettuata in differenti modi. O appendendo una sequenza ‘tag’ all’estremo di un filamento, o anche mediante ‘methylation’ del DNA o ‘de(phosphorylation)’ dei 5’ ends dei filamenti. Un’altra procedura comune consiste nella trasformazione di un singolo filamento in uno doppio mediante annealing o l’azione di un polimerase. L’operazione complementare dell’operazione mark è detta *unmark*.

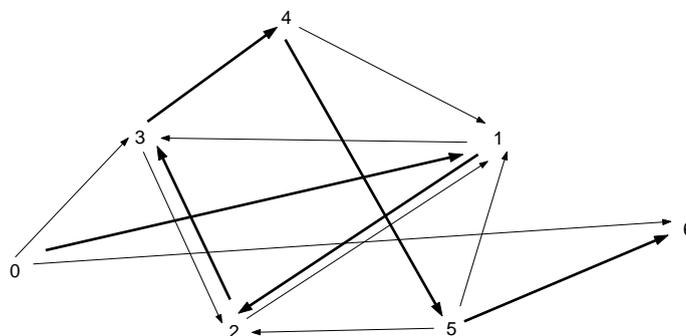


Figura 1.33: Grafo orientato (directed graph) relativo all’esperimento di Adleman.

1.6.3 Esperimento di Adleman

L’esperimento di Adleman, descritto in [7], suggerisce la possibilità eseguire un calcolo ‘massicciamente parallelo’ (massively parallel) in una provetta (test tube). Il problema considerato è

⁷²Il metodo PRC, introdotto da K. Mullis nel 1984 per amplificare sequenze specifiche di DNA, ha semplificato in maniera significativa il ‘DNA sequencing’ e ‘cloning’, con importanti applicazioni nella diagnostica medica e nella medicina legale.

⁷³Per avere un’idea, alla data del 1993, si conoscevano oltre 2300 restriction enzymes, specifici per più di 200 differenti sottosequenze (dell’ordine, usualmente, di 4 a 8 nucleotidi). Alcuni di essi tagliano solamente filamenti singoli di DNA, altri solo quelli doppi.

un esempio del calcolo di un percorso Hamiltoniano in un grafo orientato (*direct Hamiltonian path problem*).⁷⁴

La Figura 1.33 mostra un grafo orientato per il quale, se $v_{in} = 0$ e $v_{out} = 6$, vi è il cammino Hamiltoniano $0 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 6$.

Il problema del cammino di Hamilton è un problema NP-completo. Pertanto (cfr. Nota 22), mentre non esiste un algoritmo deterministico polinomiale, esistono algoritmi non deterministici di costo polinomiale. Uno di essi è il seguente, che corrisponde a quello realizzato da Adleman nell'esperimento di biologia molecolare:

Dato un grafo $G = (V, E)$ e due vertici prefissati $v_{in}, v_{out} \in V$

1. Si genera un cammino random su G .
2. Si mantengono solo i cammini che iniziano in v_{in} e finiscono in v_{out} .
3. Si mantengono solo i cammini che passano esattamente in n vertici (n dimensione di V ; $n = 7$ per il grafo considerato da Adleman). In questa fase alcuni vertici possono essere coincidenti.
4. Si mantengono solo i cammini che passano per ciascun vertice almeno una volta.
5. Si controlla (detect) se alla selezione è sopravvissuto qualche cammino; in caso affermativo, si è risolto il problema.

Analizziamo ora la *codifica* del problema utilizzata da Adleman.

Per ogni vertice i nel grafo G viene sintetizzata, in maniera random, una sequenza di 20 nucleotidi (indicata brevemente come *oligos*), indicata con O_i . Di seguito, per ogni arco ($i \rightarrow j$) in G , viene sintetizzato un opportuno filamento: la 2' metà (10-mer) di O_i e la 1' metà (10-mer) di O_j vengono concatenate, come indicato in Figura 1.34(a). In questa maniera, quando vengono poste in provetta copie dei nucleotidi $O_{i \rightarrow j}$, $O_{j \rightarrow k}$ e \overline{O}_j i filamenti si appaiano (anneal), come mostrato in Figura 1.34(b), creando doppi filamenti che codificano i cammini attraverso il grafo. Uno dei due filamenti è la concatenazione dei sottofilamenti che codificano i vertici adiacenti, e l'altro è la concatenazione dei nucleotidi complementari associati con i vertici toccati dal cammino.⁷⁵

Da un punto di vista più strettamente biologico, la realizzazione dell'esperimento, suggerita da Adleman, è la seguente.

1. Per ogni vertice $i \in V$ e per ogni arco ($i \rightarrow j$) $\in E$, sono mescolate insieme con l'enzima ligase un certo numero⁷⁶ di \overline{O}_i e di $O_{i \rightarrow j}$. Il risultato della reazione (ligation) è la formazione di filamenti di DNA che codificano cammini random attraverso il grafo.

⁷⁴Ricordiamo, cfr. ad esempio [242], che un grafo orientato (directed graph) G con due vertici assegnati v_{in} e v_{out} è detto avere un cammino Hamiltoniano (Hamiltonian path) se e solo se vi è un cammino che inizia in v_{in} e finisce in v_{out} e passa per ogni altro vertice esattamente una volta. Il problema del commesso viaggiatore si riferisce al caso in cui $v_{in} = v_{out}$ e consiste nella ricerca di un cammino Hamiltoniano di costo minimo.

⁷⁵Nel caso che i vertici siano gli estremi v_{in} o v_{out} si aggiungono opportune sequenze in modo da "cap off" le sequenze che partono con v_{in} o finiscono in v_{out} . Il risultato del processo di annealing è un filamento doppio di DNA con rotture (breaks) nel "backbone" in corrispondenza a dove un arco finisce e un altro inizia. Tali breaks sono riempiti aggiungendo alla soluzione un enzima ligase, in maniera da formare un legame covalente tra le due sottosequenze necessario per costruire due filamenti singoli coerenti di DNA.

⁷⁶Per avere un'idea, Adleman ha utilizzato 50 pmol di ogni nucleotide, che significa 3×10^{13} ; in questa maniera si assicura la creazione di molte molecole di DNA che codificano il cammino Hamiltoniano.

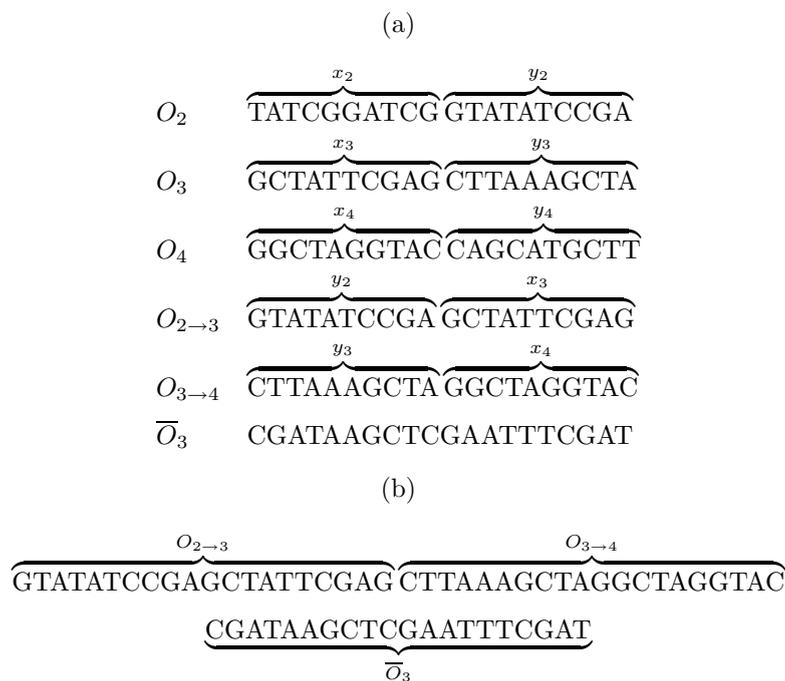


Figura 1.34: Idea di Adleman per la codifica del grafo.

2. Le molecole create nel passo precedente vengono amplificate (operazione amplify) mediante PRC utilizzando come *primers* O_0 e \overline{O}_6 . Lo scopo è quello di separare da tutti i cammini quelli ‘buoni’, ossia quelli che iniziano con v_{in} e finiscono con v_{out} . In pratica, con l’operazione di amplify si rende il numero dei cammini nuovi molto maggiore di quelli cattivi.
3. Con una tecnica basata sulla elettroforesi mediante “agarose gel” si selezionano (operazione *length*) le molecole che codificano cammini passanti esattamente per n vertici.⁷⁷ L’operazione è ripetuta diverse volte per purificare il campione.
4. Si separano tutti i cammini che passano attraverso tutti gli n vertici. In pratica, per ogni vertice i del grafo si mantengono solo i cammini che passano per v_i almeno una volta: i filamenti doppi prodotti nel passo 3 sono ‘melted’ per creare filamenti singoli che vengono a loro volta mescolati, per ogni i , con copie (opportunamente sintetizzate) di \overline{O}_i . Si conservano quindi solo le molecole che ‘anneal’, ossia quelle che contengono il sottofilamento O_i , e quindi quelle che codificano i cammini passanti per v_i .
5. Mediante l’operazione ‘detect’ si verifica se, dopo le operazioni precedenti, è rimasta qualche molecola di DNA. In caso affermativo essa codifica un cammino Hamiltoniano nel grafo.

⁷⁷Con $n = 7$, come nell’esperimento di Adleman, e 20-mer, i cammini che passano esattamente per n vertici sono codificati da molecole di lunghezza $7 \times 20 = 140$ bp. La tecnica di separazione per lunghezza è basata sul fatto che filamenti di DNA di lunghezza differente si muovono a differenti velocità attraverso un campo elettrico in un gel. Per un filamento di lunghezza $N < 150$, i biologi hanno trovato sperimentalmente che la distanza percorsa da un filamento di DNA è $d = a - b \ln(N)$, per a e b costanti opportune.

1.6.4 Esperimento di Lipton

Lipton ha esteso l'idea di Adleman alla risoluzione del problema della soddisfattibilità (SAT) per formule proposizionali. Il problema consiste nel trovare i valori di verità di n variabili x_1, \dots, x_n che rendono vera una formula F costruita con tali variabili mediante l'uso dei connettivi \vee, \wedge e \sim (negazione). I valori di verità, "vero" e "falso", sono denotati rispettivamente con 1 e con 0. Nell'algoritmo di Lipton F è supposta essere della forma

$$F = C_1 \wedge \dots \wedge C_m$$

dove ciascuna C_i è una proposizione della forma $v_1 \vee \dots \vee v_k$ e ciascuna v_j è una delle n variabili o la sua negazione.

In alcuni casi speciali, si possono usare dei metodi 'ad hoc' per risolvere il problema. Tuttavia, nel caso generale non si conoscono metodi migliori della ricerca esaustiva. Il problema SAT costituisce un punto di riferimento per i problemi \mathcal{NP} -completi: in molti casi, infatti, la riduzione di un dato problema al SAT è molto naturale.

Gli assegnamenti di valore di verità di ciascuna delle n variabili possono essere rappresentati come in Figura 1.35.

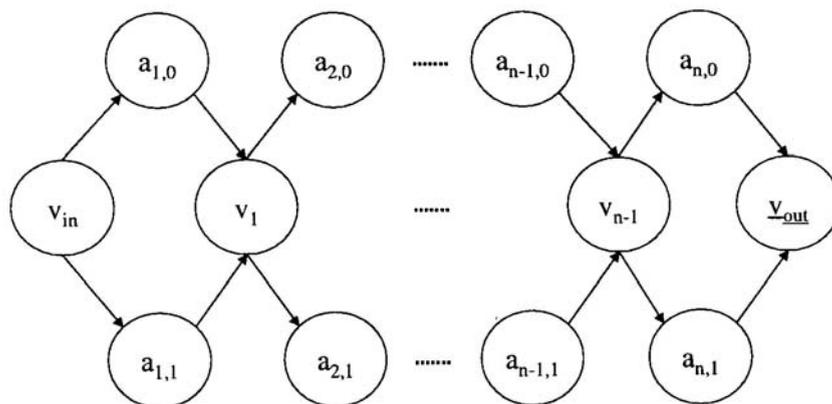


Figura 1.35: Grafo relativo all'esperimento di Lipton.

Vi sono 2^n cammini da v_{in} a v_{out} : sono 2 le scelte possibili in ciascuno dei vertici $v_{in}, v_1, \dots, v_{n-1}$. Inoltre, vi è una corrispondenza biunivoca tra i cammini e gli assegnamenti di valore; ad esempio, il cammino $v_{in}a_{1,0}v_1a_{2,0}v_2 \dots v_{n-1}a_{n,0}v_{out}$ corrisponde al caso in cui ciascuna variabile ha valore 0.

A questo punto si procede con il grafo esattamente come nell'esperimento di Adleman. Ciascun vertice viene codificato con un oligonucleotide scelto a caso e di lunghezza, ad esempio, 20. Se $O_i = x_i y_i$ e $O_j = x_j y_j$ sono le codifiche di due vertici tali che esiste un arco dal primo verso il secondo, allora tale arco viene codificato da $O_{i,j} = y_i x_j$. Per ciascun vertice i e arco (i, j) nel grafo, si mischiano insieme, in un'unica reazione di *ligation*, 'grandi' quantità

di oligonucleotidi \overline{O}_i e $O_{i,j}$. Come nell'esperimento di Adleman, il risultato è la creazione di doppi filamenti che codificano cammini random attraverso il grafo. Come già osservato, ciascun cammino rappresenta un arbitrario assegnamento di valore di verità per le n variabili.

Una differenza significativa tra i due esperimenti è la seguente: nel caso di Lipton il grafo, una volta fissato il numero n delle variabili, rimane sempre lo stesso, ed è indipendente dalla formula F . Di conseguenza, la provetta di partenza T_0 , contenente i filamenti che codificano tutti i 2^n assegnamenti possibili, è la stessa per ogni istanza del problema. Nell'esperimento di Adleman, invece, essendo il grafo l'effettivo input del problema, la provetta iniziale varia al variare dell'input.

Il calcolo procede generando, mediante l'uso delle operazioni *separate* e *merge*, le provette T_1, \dots, T_m . Ciascuna provetta T_i contiene solo quei filamenti che codificano assegnamenti che verificano tutte le proposizioni C_1, \dots, C_i .

Il passo induttivo è il seguente. Supponiamo che T_{i-1} contenga tutti gli assegnamenti che verificano $C_1 \wedge \dots \wedge C_{i-1}$ e C_i sia del tipo $y_1 \vee \dots \vee y_l$, ove ciascuna y_j è una delle variabili x_i o la sua negazione, $1 \leq i \leq n$. T_i viene allora generata nel seguente modo: si estraggono da T_{i-1} e si pongono nella provetta T_i i filamenti che corrispondono ad assegnamenti per i quali $x_k = 1$, oppure $x_k = 0$, a seconda che sia $y_1 = x_k$ oppure $y_1 = \sim x_k$, $1 \leq k \leq n$. I filamenti rimasti in T_{i-1} vengono analizzati in modo simile con riferimento ad y_2 : quelli 'buoni' vengono posti temporaneamente in una provetta T_2 e $T_i = T_i \cup T_2$. Procedendo in questo modo, si creano le provette T_3, \dots, T_l che vengono di volta in volta unite a T_i . La provetta finale T_m contiene, se esistono, filamenti che codificano la soluzione del problema. L'operazione *detect* verifica tale condizione.

Per quanto riguarda la complessità computazionale della procedura, si ha che la generazione di T_0 richiede un tempo lineare, poi serve un numero di passi proporzionale al numero delle proposizioni della formula, più un passo finale relativo all'operazione *detect*.

1.6.5 Commenti

L'importanza del lavoro di Adleman è soprattutto concettuale: esso dimostra la *fattibilità* di una soluzione biologica al problema della ricerca del cammino Hamiltoniano.

Dal punto di vista pratico, non sembra molto incoraggiante la constatazione che l'esperimento condotto da Adleman in laboratorio ha richiesto globalmente 7 giorni.⁷⁸

Un aspetto più incoraggiante dell'esperimento è che il numero delle operazioni di laboratorio cresce linearmente con la dimensione del grafo: il numero delle differenti molecole richieste per il calcolo è lineare nel numero m degli archi di G ; il passo 1 richiede la sintesi di $n + m$ oligos; il passo 4 richiede la ripetizione di una procedura n volte e gli altri tre passi richiedono un tempo di esecuzione costante.

La generazione delle molecole che codificano l'intero grafo è ottenuta mediante un *parallelismo* molecolare (qualche ora di incubazione in provetta). È da sottolineare poi che ogni operazione biologica descritta in precedenza può essere applicata all'intera provetta, e quindi

⁷⁸ *The process of annealing (step 1) requires about 30 seconds. Each PCR process (step 3, multiple times, and step 5) takes approximately 2 hours. The time required for gel electrophoresis (step 2 and 5) depends on the gel used and the size and charge of the molecules. For the agarose gel that Adleman used, electrophoresis takes about 5 hours. It should also be noted that gel electrophoresis requires human intervention to visually identify and extract the desired results. . . The entire experiment took Adleman 7 days of lab work ([756]).*

simultaneamente a tutte le molecole contenute. Ad esempio, l'operazione 'amplify' che duplica il contenuto di una provetta permette di generare 2^n copie di uno o più oligos in n passi.

In definitiva, l'esperimento di Adleman ha suscitato un grande interesse, non tanto per la risoluzione di un problema 'hard'⁷⁹, quanto piuttosto per aver mostrato come sia possibile utilizzare l'*immenso parallelismo* presente nelle interazioni molecolari.

Rimangono, naturalmente diverse questioni da esaminare. Dal punto di vista teorico è, ad esempio, importante stabilire se il DNA computing è *universale*, ossia se è possibile costruire un DNA computing che può calcolare una qualsiasi funzione (calcolabile). Rinviando per un'analisi più adeguata, di questa e delle successive questioni, alla bibliografia (cfr. in particolare [756], [916]), ricordiamo che la risposta è affermativa.⁸⁰

Un'altra questione importante è la ricerca di quali problemi, di interesse nelle applicazioni, possono essere affrontati mediante il DNA (con opportuna comparazione con l'uso dei calcolatori tradizionali). In questa direzione segnaliamo due importanti campi di ricerca: l'*implementazione di una memoria* e la soluzione di alcuni problemi di *crittografia*.

Memorie associative

L'idea di usare le molecole per implementare la memoria è la più immediata, tenendo conto dell'alta densità di informazione che le molecole di DNA permettono: 1 bit per nanometro cubo (cfr. [7]).

Un primo *modello di memoria* è stato suggerito da Adleman stesso ([8]). Alle operazioni (biologiche): *Extract*, *Union* e *Detect*, viene aggiunta un'operazione di *Flip*: data una provetta T e due simboli a_i e b_i , scambiare (switch) a_i con b_i in tutti gli aggregati che contengono a_i e, viceversa, scambiare b_i con a_i ove b_i appare. Ogni aggregato in T rappresenta una memoria con n locazioni ove ogni locazione l_i contiene un 1 se $l_i = a_i$ (e 0 se $l_i = b_i$). Allora, l'operazione (biologica) Flip permette il cambiamento del valore di un bit.

Tra le successive proposte segnaliamo in particolare quella di Baum (*Building an Associative Memory Vastly Larger than the Brain* [79]), nella quale un contenitore di molecole di DNA è utilizzato per implementare una memoria *associativa* di enormi capacità.

Nelle memorie tradizionali si utilizza un 'indirizzo' per recuperare (retrieve) una parola memorizzata. Nella memoria DNA si utilizza il 'contenuto'. Più precisamente, una memoria basata sul DNA può memorizzare parole binarie che possono essere *read* cercando quelle molecole che contengono una determinata sottoparola (ossia un substrand). Come abbiamo visto, tale operazione può essere realizzata, *allo stesso tempo*, su tutte le molecole di DNA presenti nel vaso. Mediante opportune operazioni (biologiche) sono possibili altre operazioni (in memoria) quali *write* o *remove*.

In conclusione, caratteristiche dell'implementazione DNA sono: la grande densità e l'efficienza della ricerca delle informazioni (non è necessario visitare le celle di memoria una alla volta, ma la ricerca è effettuata simultaneamente su tutte le parole memorizzate). Una memoria di questo tipo può contenere fino a 10^{20} parole in ciascun vaso di DNA; una capacità

⁷⁹È stato stimato ([728]) che se lo stesso metodo fosse usato per un grafo di 70 vertici, l'esperimento richiederebbe 10^{25} Kg di nucleotidi.

⁸⁰In effetti, la questione ha avuto diversi tipi di risposte mediante l'implementazione di differenti sistemi universali (Turing machines, blocked cellular automata, boolean circuits e type-0 Chomsky grammars) su alcuni modelli di DNA computing.

paragonabile a quella del cervello umano, stimata in 10^{14} sinapsi, ciascuna contenente pochi bit.

Crittografia, breaking DES

La *crittografia* appare essere un campo di applicazione particolarmente interessante per il DNA computing.

Significativo in questa direzione il lavoro [85], nel quale si analizza una soluzione DNA al problema della fattorizzazione dei numeri, e soprattutto il lavoro [120], ove viene descritto un algoritmo per la violazione del sistema DES (*Data Encryption Standard*).

Il DES, un sistema di cifratura (encryption) proposto dall'IBM e ampiamente utilizzato, usa una chiave (key) di 56 bit per cifrare messaggi di 64 bit.⁸¹ La procedura di cifratura è nota, e la sicurezza è basata solamente sulla conoscenza della chiave. Violare il DES significa che, data una coppia (plain-text, cipher-text), si può trovare una chiave che mappa il plain-text al ciphered-text. Un algoritmo esaustivo comporterebbe una ricerca su 2^{56} DES chiavi; un calcolatore tradizionale, con una velocità, ad esempio, di 100000 operazioni al secondo, richiederebbe 10000 anni! Al contrario, è stato stimato (cfr. [120]) che utilizzando un calcolatore DNA il DSE può essere violato in circa 4 mesi di lavoro in laboratorio.

Errori

Durante la manipolazione del DNA possono, naturalmente, verificarsi degli errori. Per l'affidabilità dei risultati ottenuti, è importante sapere se tali errori possono essere adeguatamente *controllati*.

L'operazione più 'pericolosa' tra quelle utilizzate nell'esperimento di Adleman è quella di estrazione: basta pensare all'eventualità che nel passo 4 dell'esperimento possa andare perso un percorso 'buono'. Il rimedio proposto da Adleman è l'utilizzo dell'operazione amplify, in modo da avere più copie di ogni percorso.

Formalmente, l'operazione di estrazione può essere schematizzata nel seguente modo

$$\text{estrazione: } (T, s) \rightarrow \{+T, -T\}$$

ossia, data una provetta T e un filamento s , l'operazione di estrazione ha come risultato due provette: $+T$ che contiene tutti i filamenti che hanno s come un sottofilamento, e $-T$ che contiene tutti gli altri. Se ϵ è la probabilità che un filamento che dovrebbe finire in $+T$, finisce invece in $-T$, e viceversa γ è la probabilità che un filamento finisca erroneamente in $+T$, Adleman, analizzando in dettaglio la procedura seguita per l'estrazione in laboratorio, ha stimato per tali probabilità i seguenti valori: $\epsilon \approx 10^{-1}$ e $\gamma \approx 10^{-6}$. Una possibilità di diminuire il valore di ϵ consiste nella ripetizione delle operazioni nel seguente modo

$$\begin{array}{ll} (1) & T_1 := +T & T'_1 := -T \\ (2) & T_2 := +T'_1 & T'_2 := -T'_1 \\ & \vdots & \\ (n) & T_n := +T'_{n-1} & T'_n := +T'_{n-1} \\ (n+1) & T^+ := \cup(T_1, T_2, \dots, T_n) & T^- := T'_n \end{array}$$

⁸¹Si tratta, in effetti, di una variazione del noto 'boolean circuit satisfiability algorithm'.

Il passo $(n + 1)$ -mo realizza la seguente operazione

$$\text{(super)estrazione: } (T, s) \rightarrow \{T^+, T^-\}$$

ove la provetta finale T^+ contiene $(1 - \epsilon^n)$ degli elementi che dovrebbero finire in $+T$ (la provetta che si ottiene con la normale estrazione). In questo modo, con opportuna scelta di n (e conseguente aumento di tempo in laboratorio) si può ottenere che tutti i filamenti che contengono s siano contenuti in una provetta con una probabilità desiderata.

La discussione precedente chiarisce il significato di *controllo degli errori in un DNA computer* (si confronti con l'analogo concetto nell'ambito dei calcolatori tradizionali). Per un approfondimento di questo aspetto, si veda in particolare [756], [916].

Concludiamo questa breve panoramica sui DNA computer riportando le considerazioni di ricercatori sul futuro della nuova tecnologia:

The biggest problem with DNA computing might well be that, in general, our expectation are too high. DNA computing is quit a novel idea. It has a long road ahead of it before attaining practical applicability, let alone becoming a mature technology.

Along this road, a number of parameters have to be scaled up such as the size of the experiments, the speed of individual operations, the stability of the information carrier, the number of consecutive operations in an experiment, and the reliability of individual operations and of sequences of operations. It is impossible to tell where the road will lead without traveling it. However, even if DNA computing should turn out to go nowhere, the trip itself may be worth it due to potential spin-offs (J.H.M. Dassen).

The biomolecular computation (DNA Computer) may have its biggest impact in completely different ways – for example, enabling a computing system to read and decode natural DNA directly. Such a computer also might be able to perform DNA “fingerprinting”. . . . The Dna computer might be a cost-effective way to decode the genetic material of humans and other living things, and it might be able to create “wet data bases” of DNA for research purpose that would eliminate the time-consuming task of translating DNA into a forma that can be stored in an electronic computer. That could be the “killer” application for biomolecular computation (J.H Reif).

Le specie non evolvono alla perfezione, ma del tutto il contrario.

I deboli, infatti, prevalgono sempre sui forti,
non solo perché sono in maggioranza,
ma anche perché sono più astuti.

Friedrich Nietzsche, *Il crepuscolo degli dei*

... teaching physiology without a mathematical description
of the underlying dynamical processes
is like teaching planetary motion to physicists
without mentioning or using Kepler's laws.
J. Keener, J. Sneyd [638]

Capitolo 2

Fisiologia matematica

“La *Fisiologia*¹ studia le funzioni della materia vivente; cerca di spiegare i fattori fisici e chimici che sono responsabili dell’origine, dello sviluppo e del progredire della vita. Ciascuna forma di vita, dal virus monomolecolare al più grande degli alberi, od al tanto complesso organismo umano, possiede caratteristiche funzionali sue proprie. Quindi, il vasto campo della fisiologia può essere suddiviso in *fisiologia dei virus*, *fisiologia dei batteri*, *fisiologia cellulare*, *fisiologia vegetale*, *fisiologia umana* ed in molte altre branche. La *fisiologia umana* cerca di chiarire le particolari caratteristiche e gli specifici meccanismi che fanno del corpo umano un organismo vivente” (A. C. Guyton [500]).

La descrizione precedente, ricavata dall’introduzione di uno tra i più diffusi trattati di Fisiologia (con applicazioni alla medicina), rende bene l’ampiezza e la complessità dell’argomento di questo capitolo, anche se l’interesse sarà focalizzato principalmente sui rapporti tra la *matematica* e la *fisiologia*.

Tra tutte le scienze biologiche, la fisiologia è sicuramente quella per la quale la matematica ha giocato un ruolo più importante.

Basta pensare, in particolare, ai numerosi e importanti contributi della meccanica: a partire dalle ricerche di Galileo Galilei (1564–1642) e di William Harvey (1578–1658) sulla circolazione del sangue², a quelle di Santorio Santorio (1561–1636) sul ‘metabolismo’, di Giovanni Alfonso Borelli (1608–1679) sul movimento muscolare e la dinamica dei corpi (*De Motu Animalium*, 1680), di René Descartes (1596–1650), autore di una teoria fisiologica su basi meccaniche, di Robert Boyle (1627–1691), con i suoi studi sulla respirazione dei pesci, di Robert Hooke (1635–1703), a cui si deve l’introduzione della ‘legge di Hooke’ in meccanica e della parola ‘cell’ in biologia per indicare entità elementari della vita³, di Leonhard Euler (1707–1783), che

¹Dal greco: $\varphi\upsilon\sigma\iota\varsigma$ = natura.

²Vale la pena ricordare che la teoria proposta da Harvey venne accettata con difficoltà, in quanto, secondo l’insegnamento più che millenario di Galeno, si riteneva il sistema arterioso separato da quello venoso. Harvey, utilizzando il metodo quantitativo introdotto da Galileo, dimostrò che l’esistenza della circolazione è una condizione necessaria per il funzionamento del cuore.

³Il suo libro *Micrographia* (1664) è stato ristampato dalla Dover Publications, New York (1960).

scrisse un lavoro importante nel 1775 sulla propagazione delle onde nelle arterie, di Thomas Young (1773–1829), che, medico a Londra e interessato all’astigmatismo, ha lavorato sulla teoria ondulatoria della luce (a lui è dovuta l’introduzione in elasticità del ‘modulo di Young’)⁴, di Jean Poiseuille (1799–1869), inventore, ancora studente di medicina, del manometro a mercurio per la misurazione della pressione sanguigna nell’aorta di un cane e autore della legge sperimentale che porta il suo nome e relativa al flusso di un fluido viscoso (con applicazioni allo studio del flusso del sangue), di Hermann von Helmholtz (1821–1894), ‘padre’ riconosciuto della *Bioingegneria*. Professore di fisiologia e patologia a Königsberg, di anatomia e fisiologia a Bonn, di fisiologia a Heidelberg ed infine di fisica a Berlino (1871), i suoi contributi spaziano dall’ottica, all’acustica, alla termodinamica, all’elettrodinamica, alla fisiologia e alla medicina. In particolare, a von Helmholtz si deve la scoperta del meccanismo di messa a fuoco nell’occhio e (seguendo Young) della teoria tricromatica della visione a colori, l’introduzione dell’oftalmoscopio per l’esame della retina e dell’oftalmometro per la misura delle dimensioni dell’occhio e del risonatore e i primi studi approfonditi sul meccanismo dell’udito. La sua teoria della permanenza dei vortici rappresenta i fondamenti della moderna meccanica dei fluidi. Von Helmholtz è stato anche il primo a determinare la velocità dell’impulso in un nervo (velocità stimata 30 m/s) ed a mostrare che il calore rilasciato dalla contrazione muscolare è un’importante sorgente di calore nel corpo.

Tra gli altri importanti contributi ‘storici’ della matematica alla fisiologia, ricordiamo quelli di Adolf Fick (1829–1901), a cui si deve, in particolare, una legge sperimentale sulla diffusione di sostanze chimiche (ora indicata, appunto, come ‘legge di Fick’), di Diederik Johannes Korteweg (1848–1941) e di Horace Lamb (1849–1934), ai quali si devono importanti risultati sulla propagazione delle onde nei vasi sanguigni, di Otto Frank (1865–1944), con i suoi lavori sulla teoria idrodinamica della circolazione sanguigna e di Balthasar van der Pol (1889–1959), che ha introdotto un’interessante modellizzazione del cuore mediante oscillatori non lineari.

Dalla panoramica precedente, anche se in larga parte incompleta, emerge l’indicazione di una proficua *interazione tra la matematica e la fisiologia*: da una parte i metodi e i modelli matematici hanno contribuito alla comprensione di processi fisiologici; a sua volta, la matematica ha trovato nelle applicazioni alla fisiologia suggerimenti e stimoli per lo sviluppo di nuovi settori di ricerca.

In realtà, quelli esaminati rappresentano dei casi ‘fortunati’, in quanto i rapporti tra la matematica e la fisiologia, e più in generale le scienze della vita, non sono ‘facili’. Le motivazioni sono magistralmente indicate nelle seguenti riflessioni che ricaviamo da [638]:

There are always barriers to communication between disciplines. Despite the quantitative nature of their subject, many physiologists seek only verbal descriptions, naming and learning the functions of an incredibly complicated array of components; often the complexity of the problem appears to preclude a mathematical description. Others want to become physicians, and so have little time for mathematics other than to learn about drug dosages, office accounting practices, and malpractice liability. Still others choose to study physiology precisely because thereby they hope not to study more mathematics, and that in itself is a significant benefit. On

⁴Curiosamente, Young arrivò alla formulazione della teoria della luce, a cui deve in particolare la sua fama, partendo da studi sulla comprensione della voce umana: *...making some experiments on the production of sounds, I was so forcibly impressed with the resemblance of the phenomena that I saw to these of the colours of thin plates, with which I was already acquainted, that I began to suspect the existence of a closer analogy between them than I could before have easily believed.* ‘Reply to the *Edinburgh Reviewers*’ (Young, 1804).

the other hand, many applied mathematicians are concerned with theoretical results, proving theorems and such, and prefer not to pay attention to real data or the applications of their results.⁵ Others hesitate to jump into a new discipline, with all its required background reading and its own history of modeling that must be learned.

But times are changing, and it is rapidly becoming apparent that applied mathematics and physiology have a great deal to offer one another.

L'obiettivo di questo capitolo è proprio quello di fornire un contributo, mediante lo studio di alcuni importanti problemi fisiologici, a mostrare che 'times are changing', cercando di rendere, con un'opportuna impostazione, i problemi interessanti sia ad un matematico che ad un fisiologo.

2.1 Contrazione muscolare

L'argomento di questo capitolo è il fenomeno della *contrazione* di un muscolo cardiaco o scheletrico.

Si tratta di un problema importante della *chimica-meccanica*. Nella contrazione muscolare si ha infatti una trasformazione, estremamente efficiente, dell'*energia chimica* contenuta nei legami biochimici in *energia meccanica*.⁶

Il *sistema contrattile* è basato su una ordinata organizzazione delle proteine contrattili in *filamenti*, *sarcomeri*, *miofibrille* (cfr. Figura 2.2, e Figura 2.3), e su un 'rapido' controllo tra le proteine contrattili, mediato dalle variazioni della concentrazione del calcio mioplasmatico. Per avere un'idea dell'efficienza del sistema contrattile si rifletta sul fatto che il 'range' sul quale agiscono le forze molecolari, all'interno del *sarcomero*, che rappresenta l'*unità contrattile* elementare, è dell'ordine di 10^{-8} cm; il 'range' finale del movimento del muscolo è invece dell'ordine di cm. Si ha quindi una 'amplificazione' del movimento di 10^8 nel tempo di frazioni di secondo.

I modelli matematici che analizzeremo nel seguito forniscono una descrizione matematica della sequenza dei fenomeni fisiologici che avvengono a partire da una variazione di concentrazione di *calcio* intracellulare, a seguito di una variazione del *potenziale elettrico*, fino alla variazione della *forza* prodotta dal muscolo o alla variazione della sua *lunghezza*.

Nel paragrafo successivo forniremo gli elementi essenziali della fisiologia relativa alla contrazione muscolare. Per un approfondimento, si rinvia, ad esempio a [431], [1145], [500], [590].

⁵Sull'atteggiamento 'usuale' del matematico nei confronti dei modelli biologici, riprendiamo da [973] la seguente storiella(!?): *A dairy farmer, a veterinarian, and a mathematician were asked to give their views on how milk production in cows could be improved. The farmer said that it was important to feed the cows on the right sort of glass. The vet said that it was important to make sure that the cow was properly inoculated against disease, and kept in a clean, dry barn. The mathematician began his remarks by saying 'Let us approximate the cow by a sphere...'*

⁶*One way of looking at the function of a skeletal muscle is to regard it as a device analogous to a step-down transformer, converting chemical forces, which are strong but act over a very short distance, into much weaker forces acting over an enormously greater range ([590]).*

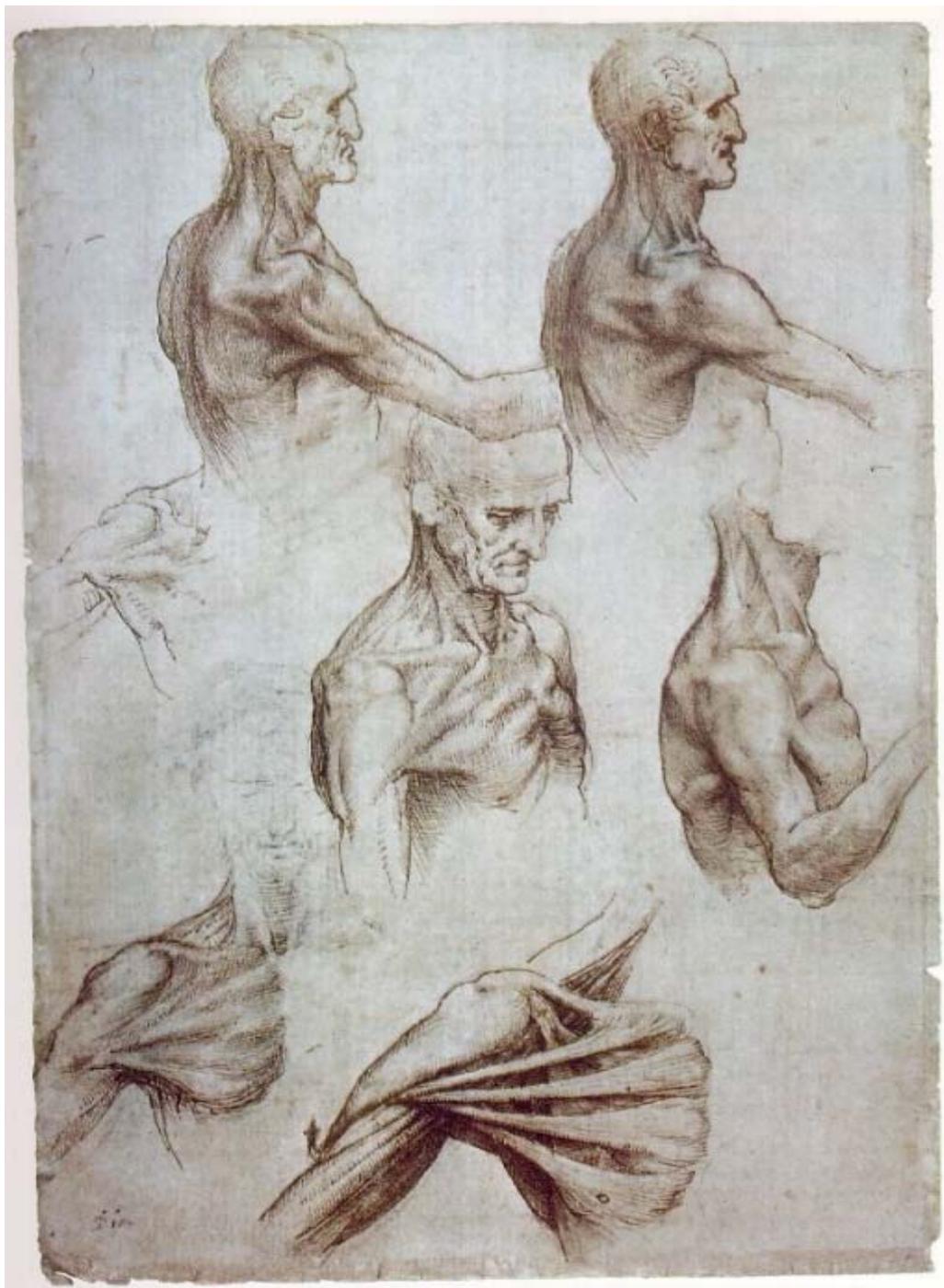


Figura 2.1: Studi anatomici di Leonardo.

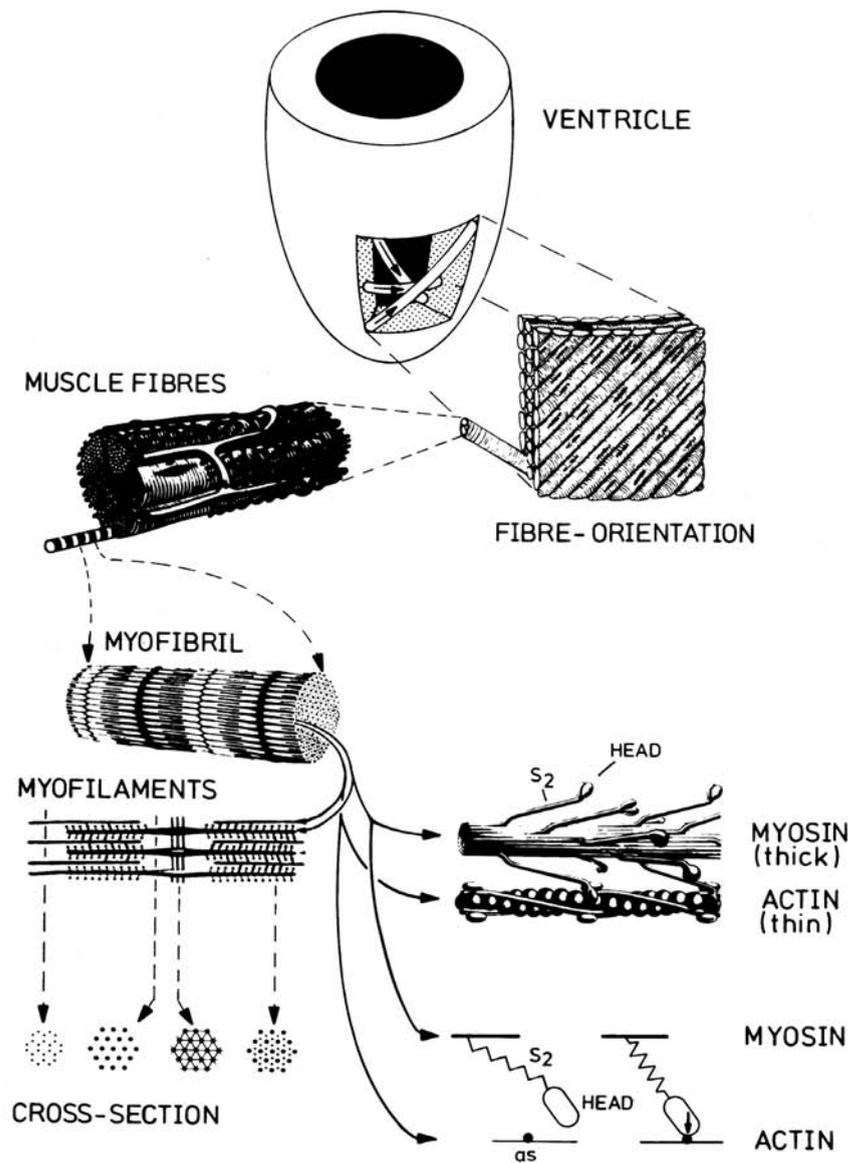


Figura 2.2: Schema della struttura del muscolo cardiaco, a partire dal livello ventricolare al sarcomero e alla struttura dei cross bridges.

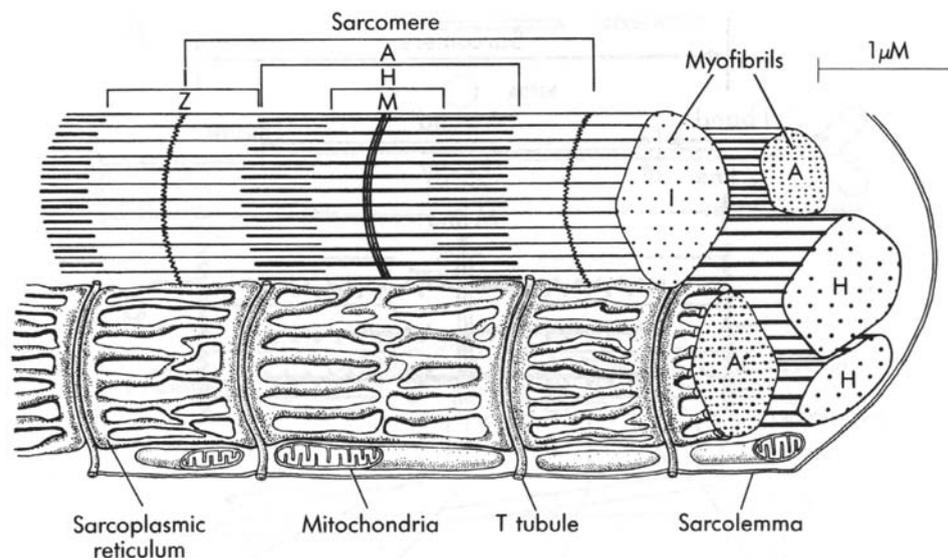


Figura 2.3: Rappresentazione schematica di una cellula del muscolo scheletrico ([99]).

2.1.1 Elementi di Fisiologia

Le cellule del muscolo⁷, similmente ai neuroni, possono essere eccitate chimicamente, elettricamente o meccanicamente, e rispondono con un potenziale d'azione che si propaga lungo la membrana cellulare. Contengono proteine contrattili e, a differenza dei neuroni, possiedono un meccanismo contrattile che viene attivato dal potenziale d'azione.

Vi sono tre tipi di tessuto muscolare: *scheletrico* (skeletal muscle, responsabile dei movimenti delle ossa), *cardiaco* (cardiac muscle, la cui contrazione permette al cuore di pompare il sangue) e *liscio* (smooth muscle, localizzato nelle pareti dei vasi sanguigni e negli organi contrattili viscerali). Le cellule del muscolo scheletrico e cardiaco mostrano al microscopio delle strutture a bande (cfr. Figura 2.4), con un alternarsi di bande chiare e scure, e per questo sono chiamati *muscoli striati* (striated muscle). La loro struttura e il loro meccanismo di contrazione sono simili, ma non identici. I muscoli lisci, invece, sono non striati e la loro fisiologia è completamente differente. Nel seguito, ci occuperemo principalmente dei muscoli striati.

Le cellule del muscolo scheletrico sono cellule allungate di forma cilindrica con più nuclei. Ogni cellula contiene numerose strutture cilindriche, chiamate *miofibrille* (myofibrils), circondate dai canali membranosi del reticolo sarcoplasmatico (sarcoplasmic reticulum) (cfr. Figura 2.3). Le miofibrille sono le unità funzionali del muscolo scheletrico. Ogni miofibrilla è segmentata in numerose unità contrattili chiamate *sarcomeri* (sarcomeres), ognuno di lunghezza $\approx 2.5\mu\text{m}$ ($= 2.5 \cdot 10^{-6}$ m).

Il sarcomero, illustrato in maniera schematica in Figura 2.5, è costituito principalmente da due tipi di filamenti paralleli, indicati, rispettivamente, come filamenti sottili (*thin*), il cui

⁷Dal latino *māsculu(m)*, dim. di *mūs* 'topo', in quanto la contrazione del muscolo ricorda il guizzare di un topo.

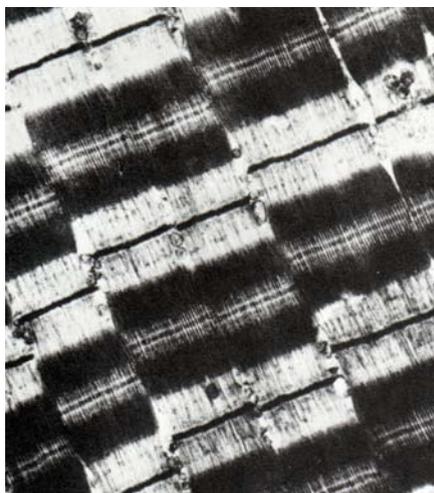


Figura 2.4: Fotografia al microscopio elettronico di una sezione longitudinale di una fibra di muscolo scheletrico, che mostra diverse miofibrille che si estendono da sinistra superiore a destra inferiore ([99]).

diametro è circa 9 nm (90 Å), e i filamenti spessi (*thick*), di diametro circa 15 nm (150 Å). Visto dalla fine, vi sono sei filamenti thin intorno ad un filamento thick in una disposizione esagonale. Visto sulla lunghezza, vi sono regioni ove i filamenti si sovrappongono e altre ove non sono sovrapposti. Alla fine del sarcomero, vi è una regione, chiamata *Z-line*, ove i filamenti sono ancorati.

I filamenti thin si estendono sui due lati delle *Z-lines* verso il centro, ove essi si sovrappongono con i filamenti thick. Le regioni ove non vi sono sovrapposizioni e contengono solo filamenti thin sono chiamate *I-bands*, e le regioni che contengono filamenti thick (con una parte di sovrapposizione con i filamenti thin) sono chiamate *A-bands*. La zona centrale del sarcomero, contenente solo filamenti thick è chiamata *H-zone*. Durante la contrazione sia la zona H che la banda I si accorciano come conseguenza della sovrapposizione tra i due tipi di filamenti.

La contrazione del muscolo è iniziata da un potenziale d'azione (*action potential*) trasmesso attraverso una sinapsi a partire da un neurone (cfr. Figura 2.10 e Figura 2.3). Il potenziale d'azione si propaga attraverso la membrana cellulare, distribuendosi all'interno della cellula lungo canali della membrana della cellula chiamati *T-tubules*. Tali canali formano una rete nell'interno della cellula, vicino alla congiunzione tra le bande A e le bande I, aumentando la superficie sulla quale il potenziale d'azione può distribuirsi. I canali che trasportano ioni di calcio Ca^{2+} (con apertura regolata dal voltaggio, voltage-gated) sono aperti dal potenziale d'azione e gli ioni Ca^{2+} entrano nella cellula, iniziando il rilascio di ulteriori ioni Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico.

Il risultato è un aumento di concentrazione di ioni di Ca^{2+} intracellulare (indicata con E_4 in Figura 2.10), che causa infine un cambiamento nella struttura del miofilamento, ossia uno scorrimento dei filamenti thin sui filamenti thick e quindi la contrazione.

Prima di entrare più in dettaglio su quest'ultimo punto del fenomeno, vediamo alcune brevi notizie storiche.

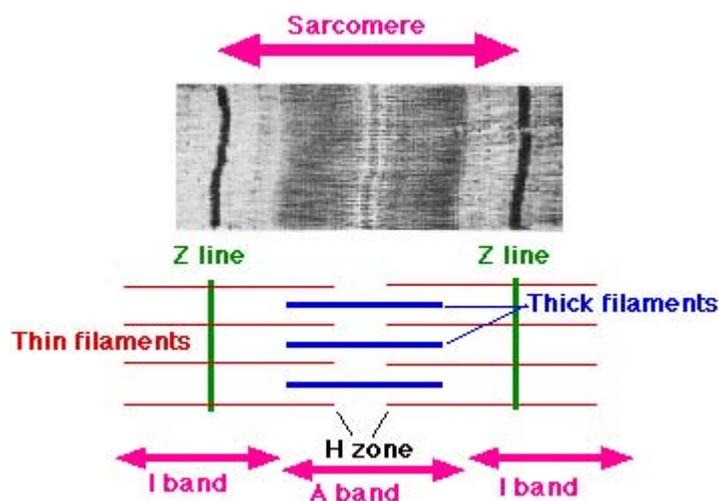


Figura 2.5: Anatomia di un sarcomero.

Notizie storiche

Il meccanismo della contrazione muscolare ha attratto, naturalmente, da sempre l'attenzione degli studiosi della natura. La questione fondamentale era la comprensione dello *spiritus animalis*, una proprietà intrinseca delle cose viventi. Erasistrato (terzo secolo a.C.) della scuola Alessandrina associava lo *spiritus animalis* ai muscoli. Si pensava che il *pneuma* scorresse lungo i nervi e facesse gonfiare e accorciare i muscoli. All'inizio del secondo secolo A.D. Galeno sviluppò tali idee, introducendo una forma di metabolismo fondato sui 'quattro umori fondamentali'. Inoltre, Galeno fece un'analisi anatomica dettagliata dei muscoli e comprese che essi lavorano in coppie antagoniste, e che il cuore è il muscolo che spinge il sangue nelle arterie. Nel successivo millennio viene proposto niente di particolarmente interessante, anzi anche l'idea di Galeno che la funzione del muscolo è quella di tirare piuttosto che quella di spingere sembra essere dimenticata, fino a che Leonardo da Vinci, sulla base di propri esami anatomici (cfr. Figura 2.1) scrive: *perchè l'ufizio del muscolo è di tirare e non di spingere*.

Pochi anni dopo, Vesalius⁸ usa per il muscolo la definizione *Machina Carnis* per sottolineare il fatto che la produzione della forza risiede nella carne (muscolo) stessa. Al contrario, Descartes propone una macchina neuromuscolare non dissimile da quella di Erasistrato: i nervi portano un fluido dalla ghiandola pineale (la sede dell'anima) ai muscoli inducendoli a gonfiarsi e ad accorciarsi. Poco più tardi, Swammerdam mostra che i muscoli si contraggono mantenendo il volume costante, invalidando in questo modo tutte le teorie basate sull'esistenza di fluidi gonfianti. In realtà, tali teorie 'vitalistiche' continuarono a sopravvivere in differenti forme, fino al diciannovesimo secolo, quando l'apparato della biochimica del metabolismo e la termodinamica iniziò a supportare il concetto che il muscolo è una 'macchina chimica' alimentata da combustione isoterma.

Per un'analisi critica e completa delle osservazioni sperimentali che hanno condotto, nella

⁸Andreas Vesalius (1514-64), anatomo e medico belga, autore di un famosissimo testo *De Humani Corporis Fabrica*, in sette volumi sulla struttura del corpo umano (cfr. Figura 2.13 per un esempio).

prima metà del ventesimo secolo, alle attuali teorie sul meccanismo della contrazione, rinviamo a [590]. Ci limiteremo a introdurre l'idea sulla quale svilupperemo i modelli matematici.

Nel 1950, Andrew Huxley e Ralph Niedergerke, e Hugh Huxley e Jean Hanson, propongono, indipendentemente uno dall'altro, un modello basato sull'ipotesi dei filamenti (thin e thick) che scorrono (*sliding-filament model*), come risultato di osservazioni mediante raggi X, al microscopio e al microscopio elettronico. Gli elementi essenziali della loro modello sono

1. Le lunghezze dei filamenti non cambiano durante la contrazione muscolare.
2. Diminuisce, invece, la lunghezza del sarcomero a causa della sovrapposizione dei filamenti: i filamenti thin e thick scorrono (*slide*) l'uno sopra l'altro durante la contrazione (vedi Figura 2.8).
3. La forza della contrazione è generata da un processo che muove attivamente un tipo di filamento sull'altro tipo di filamento (*cross bridges*).

La teoria, analizzata più in dettaglio nel seguito, è fortemente 'supportata' da misurazioni delle bande A e I e della zona H durante lo stiramento, la contrazione e la condizione di quiete del muscolo (*stretched, resting, contracted muscle*). La lunghezza della banda A è costante, il che significa che i filamenti thick non cambiano dimensione. La distanza tra la Z line e il lato adiacente della zona H è pure costante, il che indica che i filamenti thin hanno grandezza costante. Al contrario, la grandezza della zona H, e anche quella della banda I, decrescono durante la contrazione, per il motivo che i filamenti si sovrappongono.

Teoria dei cross bridges

I filamenti thick contengono la proteina miosina (*myosin*), costituita da una catena polipeptidica con una 'testa globulare' (cfr. Figura 2.7 e Figura 2.8). Tali 'teste' costituiscono i *cross bridges* (ponti trasversali) che interagiscono con i filamenti thin per formare legami che agiscono come un insieme di remi per tirare i filamenti thin.⁹ Inoltre, la 'testa' della miosina ha la capacità di defosforilizzare ATP come una sorgente di energia.

Ricordiamo (cfr. ad esempio [500], [1063] e Appendice C) che il metabolismo è il processo di estrarre energia 'utile' da legami chimici e che un percorso metabolico è una sequenza di reazioni enzimatiche che hanno luogo allo scopo di trasferire energia chimica da una forma ad un'altra. Il vettore (*carrier*) comune di energia nella cellula è l'adenosintrifosfato (*adenosine triphosphate*, ATP), la cui formula è indicata in Figura 2.6. L'ATP è formato dall'aggiunta di un gruppo fosfato inorganico (HPO_4^{2-}) all'adenosindifosfato (*adenosine diphosphate*, ADP), oppure dall'aggiunta di due gruppi fosfati inorganici all'adenosinmonofosfato, *adenosine monophosphate*, AMP). Il processo di aggiungere un gruppo fosfato inorganico ad una molecola

⁹Ogni filamento thick è composto di circa 250 molecole di miosina. Ogni molecola di miosina ha un peso molecolare (posto uno il peso dell'atomo di idrogeno) di circa 500 000 e una lunghezza di circa 160 nm. La disposizione tridimensionale esatta dei cross bridges che si sporgono dal filamento thick non è visibile facilmente al microscopio elettronico, ma può essere determinata mediante la diffrazione ai raggi X su muscoli vivi. I tre cross bridges si proiettano lungo direzioni a 120 gradi l'una dall'altra da lati opposti del filamento e a distanza di 14.3 nm lungo la lunghezza del filamento stesso. La disposizione di nove bridges (tre insiemi di tre bridges) si ripete ogni 42.9 nm lungo il filamento thick. Naturalmente, vi possono essere variazioni da specie a specie e da muscolo a muscolo. Un'enciclopedia rassegna sulla miosina, contenente 2354 riferimenti bibliografici, è contenuta in [1012].

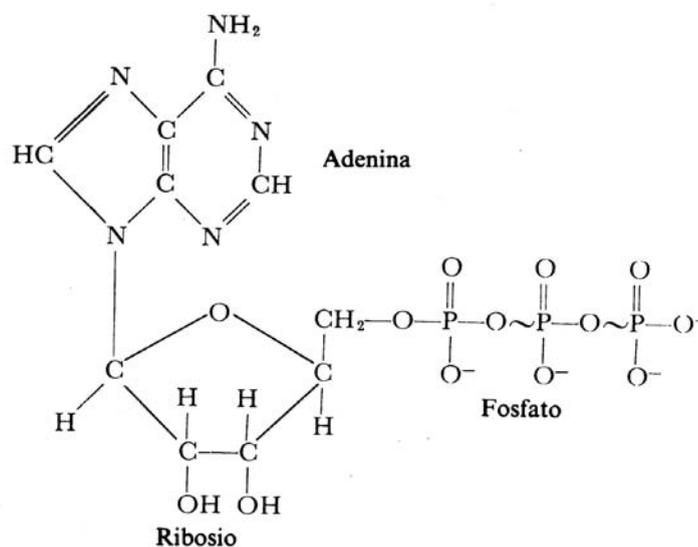


Figura 2.6: Formula del composto adenosinetrifosfato ATP.

è chiamato fosforilizzazione (*phosphorylation*). Il processo inverso (mediante idrolisi, scissione per aggiunta di molecole d'acqua) da ATP a ADP libera una grande quantità di energia.¹⁰

I filamenti thin contengono tre differenti proteine: actina (*actin*), tropomiosina (*tropomyosin*) e troponina (*troponin*) (quest'ultima, a sua volta, un complesso di tre proteine). L'actina, che costituisce il 25% della proteina del miofilamento, è la maggiore componente del filamento thin. I monomeri di actina, di forma (cfr. Figura 2.7) approssimativamente sferica con un raggio di circa 5.5 nm, si aggregano in un'elica a doppio filo, con un completo riavvolgimento ogni 14 monomeri. La struttura si ripete ogni 7 monomeri, o circa ogni 38 nm. La tropomiosina, una proteina a forma di fune, forma l'ossatura della doppia elica. La troponina è costituita da polipeptidi più piccoli, che includono un sito di legame *binding site* per il calcio.

La contrazione avviene quando i cross bridges si legano e generano una forza che costringe il filamento thin a scorrere sul filamento thick. Più in dettaglio, si hanno i seguenti passaggi

- prima della contrazione l'ATP è legato al cross bridge della miosina, e la concentrazione di calcio è bassa;

¹⁰Dalla formula indicata in Figura 2.6 risulta che l'ATP è un nucleotide composto da una base azotata, l'adenina, uno zucchero pentosio, il ribosio, e da tre radicali fosforici, gli ultimi due dei quali sono connessi con il resto della molecola da *legami fosforici ricchi di energia*, che sono rappresentati dal simbolo \sim . Per ogni mole di ATP, nelle condizioni fisiche dell'organismo, ciascuno di questi legami racchiude una quantità di energia pari a circa 8000 calorie, quantità di gran lunga maggiore di quella mediamente contenuta in legami chimici di altri composti organici. Inoltre il legame fosforico ricco di energia è molto labile e quindi facilmente utilizzabile. Nel muscolo scheletrico la maggior parte dell'ATP è prodotto nel percorso metabolico costituito da reazioni del glucosio o di qualche altro carboidrato derivato dal glucosio. Durante la contrazione, il glucosio si rende disponibile per tali reazioni dal 'breakdown' del glicogeno, la forma di memoria di carboidrati nelle cellule degli animali. La concentrazione di Ca^{2+} aumenta, in maniera transitoria, durante l'attivazione del muscolo. Gli ioni sono pure attivatori del processo di breakdown del glicogeno. Durante il periodo di riposo, la riserva di glicogeno è rifornita mediante la sintesi di glicogeno a partire dal glucosio fornito al tessuto del muscolo dal sangue.

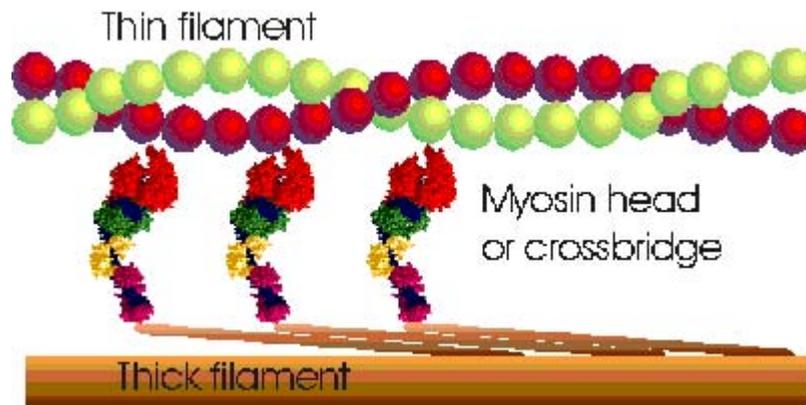


Figura 2.7: Filamenti thick e thin, cross bridges.

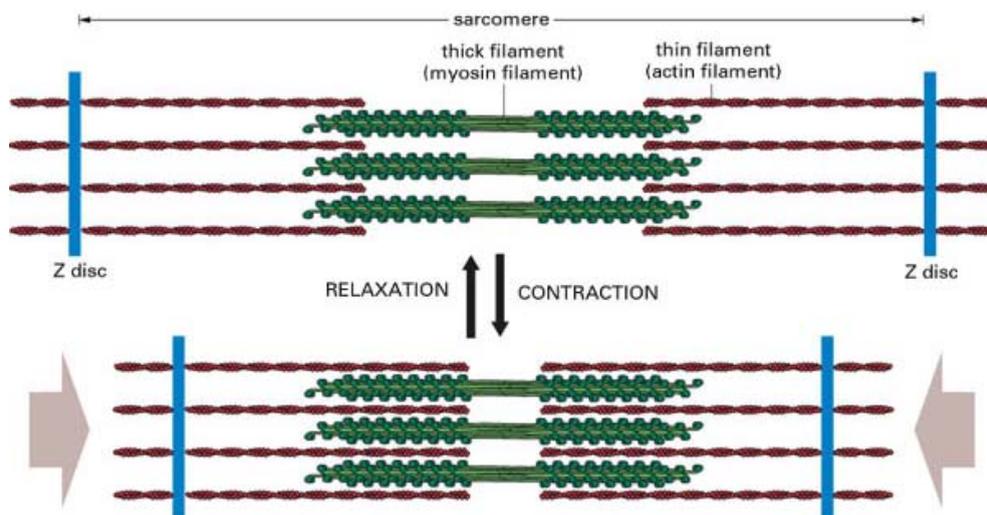


Figura 2.8: Rappresentazione schematica della contrazione.

- quando la concentrazione aumenta (a seguito dell'aumento del potenziale d'azione), gli ioni di calcio si legano al complesso troponina-tropomiosina, 'scoprendo' sul filamento actina i siti a cui possono legarsi il cross bridge;
- dove possibile, si forma un legame 'debole' tra actina e miosina. Il rilascio di fosfato trasforma il legame debole in uno legame forte, che costringe il cross bridge ad assumere una nuova inclinazione (con conseguente trazione del filamento thin sul filamento thick). Il movimento del cross bridge alla sua nuova configurazione è chiamato *power stroke*;
- subito dopo aver raggiunto la nuova configurazione, il cross bridge rilascia il suo ADP e si lega ad un'altra molecola ATP;
- ATP è allora defosforilizzato producendo ADP e l'energia meccanica per il successivo ciclo.

In definitiva, durante la contrazione muscolare, ogni cross bridge cicla attraverso consecutive associazioni e dissociazioni al filamento actina.

Per descrivere quantitativamente (mediante un modello matematico) il processo di formazione dei cross bridges, è necessario conoscere a quanti siti sulla actina un singolo cross bridge può legarsi. Vi sono diverse *ipotesi*. Una, nota come *modello di Huxley*, sostiene che per ogni cross bridge è disponibile, ad ogni ciclo, un solo sito a cui legarsi.¹¹

In altri modelli si suppone che ogni cross bridge abbia, potenzialmente, un certo numero di siti a cui legarsi. Per una panoramica si veda, ad esempio, [918]. Il modello matematico che esamineremo nel successivo paragrafo è basato sull'ipotesi di Huxley. Per un modello che si basa sull'ipotesi diametralmente opposta di un continuo di siti disponibili, si veda [682].

2.1.2 Un modello matematico della contrazione muscolare

In questo paragrafo riportiamo le idee di base contenute in una serie di lavori (cfr. [258], [262], [256], [257], [231], [232] e bibliografia relativa) dedicati allo studio della contrazione del muscolo e condotti nell'ambito di una ricerca interdisciplinare tra matematici, medici e biologi.

Scopo della ricerca è l'introduzione, lo studio e la validazione di un modello matematico in grado di simulare il comportamento (variazione di lunghezza e/o di tensione) di una fibra muscolare (cfr. Figura 2.9), sottoposta ad eccitazione mediante un potenziale elettrico (cfr. Figura 2.10)

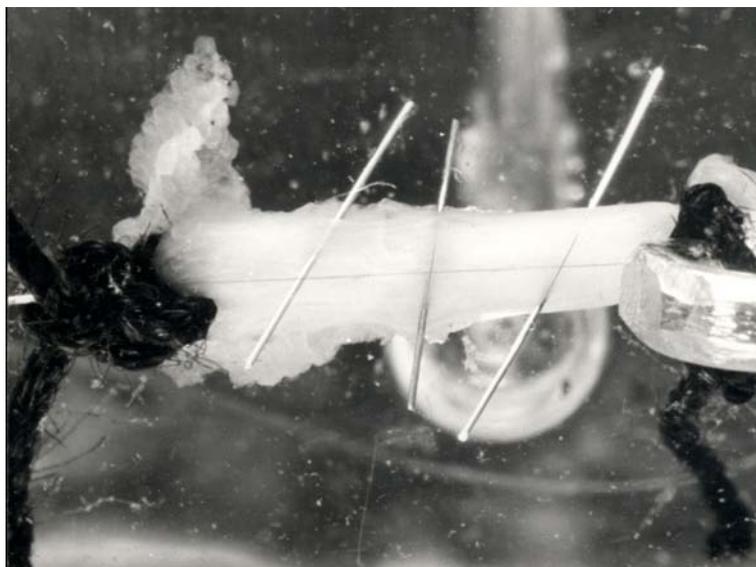


Figura 2.9: Fibra muscolare utilizzata in laboratorio per ricavare i dati sperimentali di validazione del modello matematico. Le dimensioni, evidenziate dagli spilli, sono di alcuni mm.

Il modello matematico introdotto è di tipo *strutturale*¹² e si basa, per descrivere la contra-

¹¹In altre parole, dal punto di vista del cross bridge, i siti a cui legarsi sono effettivamente separati tra loro di circa 38 nm.

¹²Ricordiamo che un modello *non* strutturale è un modello *black box*, nel quale si cerca di simulare, a partire dall'*input* del sistema, l'*output* senza necessariamente descrivere e 'spiegare' il *meccanismo* del sistema.

zione, sull'ipotesi dei filamenti scorrevoli analizzata in precedenza, mentre le proprietà costitutive (elasticità, . . .) del tessuto muscolare sono schematizzate mediante un opportuno modello reologico.

Tra i motivi di *interesse* del modello segnaliamo i seguenti:

1. permette di confrontare i risultati ottenuti nello studio del comportamento meccanico del muscolo con quelli ottenuti nello studio biochimico e termodinamico e di 'testare' quantitativamente le ipotesi sul meccanismo della contrazione;
2. permette di 'prevedere' l'output meccanico del sistema contrattile sotto differenti condizioni esterne, talvolta non riproducibili in laboratorio;
3. può essere uno strumento diagnostico per 'spiegare' alcune malattie neuromuscolari;
4. rappresenta un 'sistema di stato' per formulare opportuni problemi di controllo.

Con riferimento alla Figura 2.10, il modello che analizzeremo nel seguito si riferisce al blocco 'rheological model' e suppone nota la funzione $F(E_4)$ relativa alla concentrazione del calcio. Il blocco 'Ca⁺⁺', relativo alla variazione degli ioni calcio all'interno della cellula muscolare, conseguente all'input 'potenziale elettrico', può essere adeguatamente descritto (cfr. lavori citati) mediante un opportuno sistema a compartimenti (un sistema di equazioni differenziali).

Modello reologico di Hill

Seguendo la classica impostazione di Hill (1938)[547], le *proprietà meccaniche del muscolo* possono essere separate in tre *elementi* (cfr. Figura 2.11).

Due elementi sono in serie:

1. un elemento che genera la forza contrattile (CE); quando il muscolo è *resting* (a riposo) l'elemento (CE) ha tensione zero, ma quando è attivato è in grado di accorciarsi;
2. un elemento (SE) viscoelastico che rappresenta le strutture sulle quali (CE) esercita la sua forza durante la contrazione; può essere identificato con i tendini, il tessuto connettivo, eccetera.

Per tener conto del comportamento meccanico del muscolo *a riposo* si aggiunge un elemento viscoelastico (PE); esso può essere identificato con il sarcolemma delle cellule del muscolo e con strutture extracellulari, quali il collagene e le fibre di elastina.

L'elemento (CE) rappresenta l'*unità funzionale* del muscolo (il motore elementare). Esso può essere identificato con il mezzo-sarcomero compreso tra una Z -line a una M -line (cfr. Figura 2.12).¹³

In base alla teoria discussa nel paragrafo precedente, la produzione della forza contrattile nell'elemento (CE) è dovuta allo scorrimento dei filamenti a seguito del formarsi dei legami tra i cross bridges con l'actina.

¹³Nella schematizzazione adottata si è, implicitamente, supposto che tutti i sarcomeri siano identici tra loro. Si tratta, naturalmente, di un'assunzione che semplifica decisamente il modello matematico ma che deve essere attentamente valutata nella fase di validazione del modello.

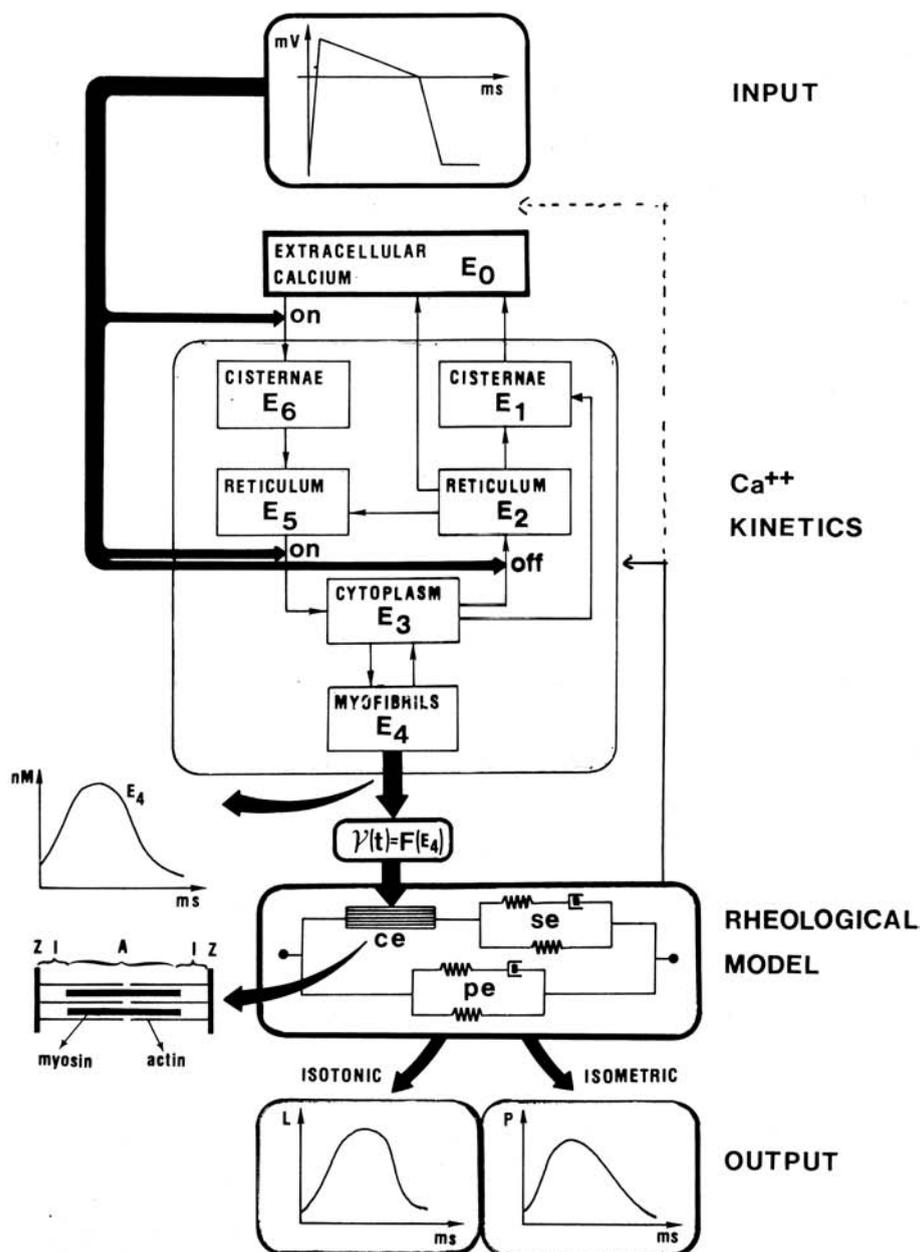


Figura 2.10: Schema a blocchi della contrazione muscolare.

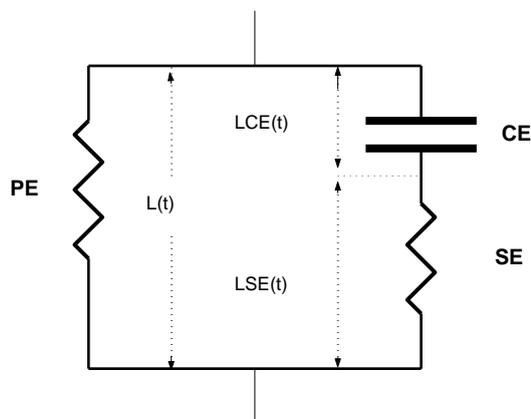


Figura 2.11: Modello di Hill a tre componenti di una fibra muscolare.

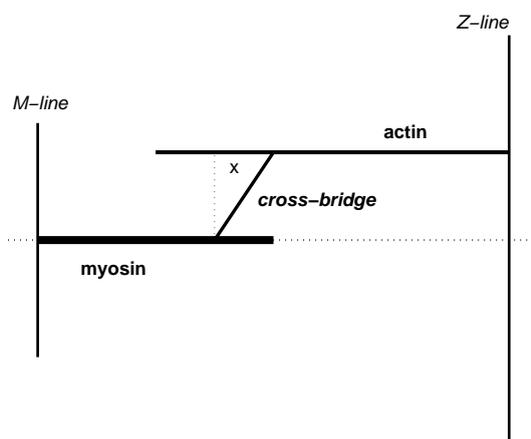


Figura 2.12: Rappresentazione schematica del mezzo-sarcomero.

In maniera ‘molto’ schematica, si può pensare che i cross bridges, una volta formati, agiscano come delle *molle* esercitando una *forza* sui filamenti thin e facendoli scorrere sui filamenti thick.

Lo sviluppo della forza contrattile, e quindi l’evolvere della contrazione, dipende allora dal numero dei cross bridges che ad un determinato istante t risultano legati all’actina e dalla distanza del sito a cui sono legati.

Indichiamo (cfr. Figura 2.12) con x la distanza tra un sito sull’actina e la posizione di equilibrio del cross bridge più vicino ($x = 0$). Per $x > 0$ il cross bridge esercita una forza contrattile, mentre per $x < 0$ esercita una forza che si oppone alla contrazione. Secondo l’ipotesi di Huxley, i siti sull’actina sono sufficientemente distanti l’uno dall’altro che ogni cross bridge, sia legato che libero, può essere associato con un unico valore di x . Indichiamo ρ il numero di cross bridges (legati o no) con distanza x . Per semplicità supporremo ρ indipendente da x e da t . Quindi la distribuzione dei cross bridges legati cambia con il tempo, ma la distribuzione di tutti i cross bridges non cambia.

Indichiamo, allora, con $n(x, t)$ la frazione dei cross bridges con distanza x e che sono legati.¹⁴

Se supponiamo che un cross bridge attaccato si comporti come un legame *elastico lineare* con costante elastica (stiffness) k , la forza sviluppata al tempo t da tutti i cross bridges attaccati in un mezzo-sarcomero (e quindi, se supponiamo il muscolo omogeneo, dal *muscolo intero*), sarà data da:

$$F_{CE}(t) = k \int_{-\infty}^{+\infty} n(x, t) x dx \quad (2.1)$$

Ora, la popolazione $n(x, t)$ dei cross bridges varia nel tempo per due motivi. Innanzitutto, essendo dei legami chimici, essi possono associarsi e dissociarsi. Possiamo descrivere questo fenomeno mediante un'equazione differenziale del primo ordine, cioè:

$$\frac{dn(x, t)}{dt} = F(L_{CE}, x, t) [1 - n(x, t)] - G(L_{CE}, x, t) n(x, t) \quad (2.2)$$

con la *condizione iniziale*:

$$n(x, 0) = n_0(x) \quad (2.3)$$

ove F e G sono rispettivamente le *costanti di velocità* (rate constants) di formazione e di distruzione dei cross bridges. La F dipende dalla concentrazione degli ioni di calcio.

Il secondo motivo per cui la popolazione $n(x, t)$ cambia nel tempo deriva dal fatto che i cross bridges, esercitando una forza, fanno scorrere l'actina sulla miosina. Di conseguenza i cross bridges si trovano successivamente legati a distanze diverse.

In altre parole, la derivata d/dt in (2.2) è una *derivata materiale*, cioè la derivata rispetto ad un sistema che si muove con la popolazione dei cross bridges. La conversione ad un sistema di riferimento fisso si ha attraverso la seguente formula

$$\frac{d}{dt} = \frac{\partial}{\partial t} + v \frac{\partial}{\partial x}$$

ove $v = dx/dt$ è la *velocità* di accorciamento del mezzo-sarcomero.

Dal momento che l'accorciamento del sarcomero è un *effetto* della formazione dei cross bridges, si ha che v è una *funzione*, a priori incognita, di n .

Allo scopo di calcolare l'espressione di v , ricaviamo dal modello reologico di Hill introdotto in precedenza e che rappresenta il muscolo, le seguenti relazioni

$$P(t) = F_{PE}(t) + F_{SE}(t) \quad (2.4)$$

$$F_{SE}(t) = F_{CE}(t) \quad (2.5)$$

$$L_{CE}(t) + L_{SE}(t) = L(t) \quad (2.6)$$

ove $P(t)$ è la *tensione* sviluppata dal muscolo e $L(t)$ è la lunghezza del muscolo.

Le caratteristiche reologiche *stress-strain* degli elementi (PE) e (SE) sono supposte di tipo elastico; i *dati sperimentali* 'suggeriscono' le seguenti *leggi*¹⁵

¹⁴Osserviamo che non è corretto supporre ρ una costante indipendente da x , in quanto ciò implica che vi siano cross bridges con distanza irrealisticamente grandi. In maniera più corretta, si dovrebbe assumere che vi è una costante x_0 tale che $\rho(x)$ è una costante sull'intervallo $-x_0 < x < x_0$ e zero altrove. Questo elimina ogni cross bridge con una distanza fisiologicamente impossibile. Comunque questo stesso effetto può essere ottenuto nel modello con scelte opportune delle funzioni di attivazione (cfr. in (2.2) la funzione F).

¹⁵Alla base di tale 'suggerimento' vi sono, in realtà procedure di fitting sulla base di opportuni dati di laboratorio (cfr. lavori citati e Paragrafo A.1.7).

$$F_{SE}(t) = a_{se}(\exp(b_{se}(L_{SE}(t) - L_{SE_0})) - 1)$$

$$F_{PE}(t) = a_{pe}(\exp(b_{pe}(L(t) - L_0)) - 1)$$

ove a_{se} , a_{pe} , L_{SE_0} , L_0 sono dei *parametri*, che caratterizzano un particolare tipo di muscolo. Sperimentalmente si possono avere le seguenti situazioni

- *isometrica*: è assegnata $L(t)$ e si osserva $P(t)$;
- *isotonica*: è assegnata $P(t)$ e si osserva $L(t)$;
- *isometrica-isotonica*: una sequenza delle due situazioni precedenti.

Assumendo ad esempio una situazione *isometrica*, con $L(t)$ costante, si ha

$$v = \frac{dx}{dt} = \frac{dL_{CE}(t)}{dt} = -\frac{dL_{SE}(t)}{dt} = -\frac{1}{b_{se}} \frac{d}{dt} \log \left(1 + \frac{1}{a_{se}} F_{SE}(t) \right)$$

ossia

$$v = -\frac{1}{b_{se}} \frac{d}{dt} \log \left(1 + \frac{k}{a_{se}} \int_{-\infty}^{+\infty} n(x, t) x dx \right) \quad (2.7)$$

Ponendo per semplicità a 1 le differenti costanti a_{se} , a_{pe} , ... e indicando con u la funzione incognita corrispondente a n , il *problema matematico* che modella la contrazione muscolare assume la seguente forma.

Problema 2.1 Si cerca la funzione $(x, t) \rightarrow u(x, t)$, $x \in \mathbb{R}$, $t \geq 0$ che verifica l'equazione:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + v \frac{\partial u}{\partial x} = H(x, u, t) \quad (2.8)$$

e la condizione iniziale:

$$u(x, 0) = u_0(x)$$

ove con $H(x, u, t)$ si è indicato per brevità il secondo membro di (2.2) e v è data in (2.7).

L'equazione (2.8) è un'equazione di tipo 'trasporto' non lineare (cfr. ad esempio [241]), con curve caratteristiche che dipendono in maniera *non locale* dalla soluzione incognita.

Osservazione 2.1 La situazione più generale isometrica-isotonica corrisponde ad assumere:

$$L(t) \leq \bar{L}; \quad P(t) \leq \bar{Q}; \quad \bar{L}, \bar{Q} \text{ assegnate}$$

In questo caso si ottiene per la velocità v la seguente espressione:

$$v = \frac{d}{dt} \log \frac{q - (w(t) + q - Q)^+}{q(1 + w(t))}$$

ove:

$$q = \exp(\bar{L} - L_0), \quad Q = \bar{Q} + 1, \quad w(t) = FCE(t)$$

Quando la funzione $w(t) + q - Q$ cambia di segno si ha un salto nella velocità. Poiché l'istante in cui tale situazione si verifica non è noto a priori si ha un problema di tipo frontiera libera. ■

Si può vedere (cfr. la bibliografia citata) che il Problema 2.1 è *ben posto*, nel senso che esiste un opportuno quadro funzionale (compatibile con le proprietà della soluzione del problema fisiologico) rispetto al quale vi è *esistenza, unicità e dipendenza continua della soluzione dai dati*.

Per il calcolo effettivo della soluzione esistono numerosi schemi numerici. Nel successivo paragrafo esamineremo brevemente il metodo numerico introdotto e studiato nei lavori citati.

Approssimazione numerica

L'idea numerica è basata sulle seguenti considerazioni, che derivano dal 'significato fisico' del problema. Per brevità daremo le idee principali, rinviando alla bibliografia per i dettagli.

Introdotta una discretizzazione nel tempo con passo Δt , consideriamo nell'intervallo $t, t + \Delta t$ come *consecutivi* i seguenti fenomeni che nel continuo sono *simultanei*:

- la creazione e la distruzione dei cross bridges;
- lo scorrimento dell'actina rispetto alla miosina.

Supponendo di aver calcolato i valori $\bar{u}(x, t)$ al livello temporale t , si calcola $\bar{u}^*(x, t + \Delta t)$, risolvendo un problema a valori iniziali relativo ad un'equazione differenziale *ordinaria*:

$$\frac{du}{dt} = H(x, u, t)$$

Il risultato finale $\bar{u}(x, t + \Delta t)$ è ottenuto *traslando* opportunamente la funzione \bar{u}^* . Dal punto di vista fisico si tratta di *ristabilire* l'equilibrio tra l'elemento *CE* e la molla *SE*, che è stato modificato nell'intervallo $(t, t + \Delta t)$ per l'avvenuta variazione nella popolazione dei cross bridges. Cerchiamo, quindi, lo shift δ tale che:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \bar{u}^*(x + \delta, t + \Delta t) dx = \exp(L_{SE}(t) + \delta - L_{SE_0}) - 1$$

In pratica si tratta di risolvere un'equazione *non lineare*.

Calcolato il valore di δ , si pone:

$$\boxed{\bar{u}(x, t + \Delta t) = \bar{u}^*(x + \delta, t + \Delta t)}$$

Il procedimento opportunamente iterato fornisce un'approssimazione della variazione nel tempo della *forza prodotta dal muscolo* e, nel caso isotonico, della *lunghezza*.

Si può dimostrare (cfr. la bibliografia citata) che il procedimento è *stabile e convergente* per $\Delta t \rightarrow 0$.

Validazione del modello

Con il termine di 'validazione' si intende il complesso di procedure atte ad esaminare se un modello è rappresentativo del problema reale, o meglio a *stabilire entro quali limiti esso rappresenta il modello reale*.

Sottolineiamo che il processo di validazione è in generale 'assai delicato'. In teoria esso prevede il confronto tra i risultati *sperimentali* e quelli *forniti dal modello*; ma per realizzare in maniera conveniente tale confronto occorre, in particolare

- fissare convenientemente una misura (uno stimatore) di confronto;
- pianificare opportunamente le esperienze.

Si tratta di un'operazione tipicamente *interdisciplinare*. Dai risultati del confronto possono sorgere *suggerimenti* per opportune modifiche al modello iniziale. Nel caso che stiamo considerando questa operazione di 'successivo aggiustamento' ha dato origine a numerose *varianti*, in ordine crescente di difficoltà matematica, ma contemporaneamente 'più vicine' alla realtà fisiologica. Segnaliamo molto brevemente alcune situazioni, che hanno dato luogo anche a interessanti problemi matematici di *tipo nuovo*, rinviando alla bibliografia citata per un'opportuna trattazione.

2.1.3 Alcune varianti

Modelli a più stati Studi più approfonditi dei transienti meccanici e analisi con la diffrazione mediante raggi X hanno evidenziato il fatto che *un cross bridge può esistere in differenti stati biochimici (cross bridges cycle)*. La posizione nei vari stati del ciclo influenza la forza generata dal cross bridge. Un modello matematico, che tiene conto di questo 'fatto biologico' è il seguente.

Si considera la funzione $n(x, \theta, t)$ che indica la probabilità che un cross bridge si trovi attaccato al tempo t alla posizione θ del ciclo e alla distanza x . Per $\theta = 0$, $\theta = \bar{\theta}$ si suppone $n(x, 0, t) = n(x, \bar{\theta}, t)$. Se $k(x, \theta)$ indica la forza prodotta da un cross bridge alla distanza x e nella posizione θ , la *forza totale* prodotta da (CE) al tempo t è data da

$$F_{CE}(t) = \int_0^{\bar{\theta}} \int_{-\infty}^{+\infty} k(x, \theta) n(x, \theta, t) dx d\theta$$

La *dinamica* della popolazione $n(x, \theta, t)$ risulta simultaneamente da

- lo spostamento entro il ciclo, in corrispondenza ad una funzione di attivazione;
- il movimento interfilamentare.

La funzione $n(x, \theta, t)$ è la soluzione della seguente equazione di tipo *trasporto diffusione*

$$\frac{\partial n}{\partial t} + v \frac{\partial n}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial \theta} \left(a(x, \theta, t) \frac{\partial n}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial}{\partial \theta} (b(x, \theta, t) n)$$

ove

$$v = -\frac{d}{dt} \log \left(1 + \int_0^{\bar{\theta}} \int_{-\infty}^{+\infty} k(x, \theta) n(x, \theta, t) dx d\theta \right)$$

Le funzioni b e a sono funzioni date con $a > 0$ e la funzione n è nota per $t = 0$. Si ha quindi da risolvere un problema *a valori iniziali*.

Modello viscoelastico I dati sperimentali mostrano che gli elementi (CE) e (SE) sono materiali dal punto vista reologico di tipo *visco-elasto-plastico*. L'introduzione nel modello di queste proprietà, in particolare della *plasticità*, porta ad interessanti problemi matematici di tipo *frontiera libera*. La discussione di tali modelli richiede, tuttavia, una introduzione "impegnativa", per cui rinviamo senz'altro a [232].

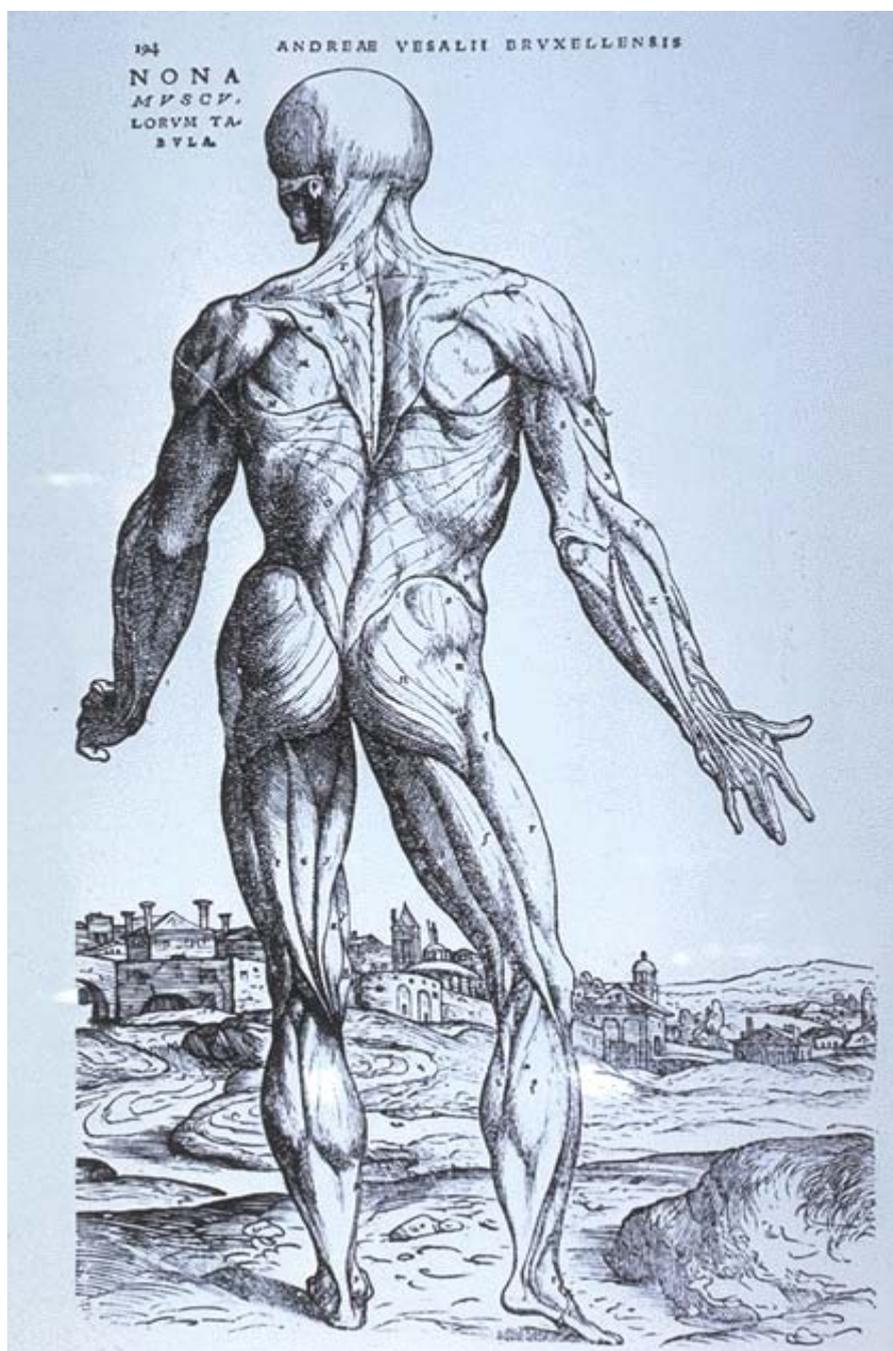


Figura 2.13: *De Humani Corporis Fabrica*, Vesalius (1514–1564).

Fibre eterogenee Nei modelli considerati in precedenza il muscolo è stato supposto *omogeneo* e isotropo. Questa non è la situazione reale. I dati sperimentali mostrano chiaramente differenze funzionali lungo ogni fibra del muscolo e tra le fibre. Durante la contrazione i singoli sarcomeri possono comportarsi in maniera tra loro differente. Un modello che tiene conto di questo fatto (cfr. [231], [256]) è formulato in termini di un *sistema* di equazioni non lineari del tipo considerato in precedenza. L'ordine del sistema dipende dal livello di *granularità* che si considera, cioè dal livello di eterogeneità nelle fibre tra loro e nella singola fibra; esso può essere, quindi, elevato. Per una sua risoluzione numerica diventano interessanti le architetture *hardware parallele*.

Deformazione dei filamenti I filamenti actina e miosina possono deformarsi. Quando si considera questo fatto, sperimentalmente osservabile e che nei modelli precedenti era stato supposto trascurabile, si ottengono dei modelli matematici di tipo nuovo, nei quali si hanno accoppiate equazioni di *trasporto e equazioni di tipo onde*.

Modello tridimensionale I modelli esaminati in precedenza, che descrivono il comportamento di una *singola* fibra muscolare, possono essere utilizzati per la costruzione di un *modello macroscopico* per la simulazione della contrazione del muscolo cardiaco in tre dimensioni.

Lo studio di un tale modello implica difficoltà a diversi livelli: geometrico, meccanico, analitico, numerico, eccetera e rappresenta, pertanto, un 'buon campo' di indagine e sicuramente anche di 'raccolta' per la *matematica applicata*.

Per concludere la breve panoramica sulla modellizzazione della contrazione muscolare, riportiamo le considerazioni di due tra i più importanti studiosi del settore. Esse, tuttora di attualità, evidenziano il fatto che del fenomeno biologico non tutto è chiarito, ma vi è ancora spazio per teorie, ipotesi alternative. Nel difficile processo di confronto tra le varie teorie, lo strumento matematico, accanto naturalmente ad opportune osservazioni e sperimentazioni di laboratorio, può rivelarsi un valido aiuto.

No doubt all theories are at least partly wrong, but I am sure it can be said of more than one of the theories now current, with more truth than when the curate said it of his egg, that 'parts of it are excellent'. It is a common fallacy to assume that one is justified in discarding the whole of a theory because one feature of it has been proved wrong. (Sir Andrew Huxley [590])

In fact I have always been ready to defend the proposition that all theories of contraction are wrong including any of my own. (A. V. Hill)

2.2 Neurofisiologia

I neuroni, in numero di circa 10^{11} nell'uomo, sono tra le più importanti e interessanti cellule nel corpo. Tali cellule, elementi costruttivi di base del sistema nervoso centrale e quindi responsabili del controllo del movimento, della percezione, della memoria, e di molte altre funzioni, si sono evolute da primitive cellule neuro-effettrici, che rispondono a vari stimoli contraendosi. Negli animali più complessi, la contrazione è diventata la funzione specializzata delle cellule muscolari, mentre la *trasmissione di impulsi* è diventata la funzione specializzata dei neuroni.

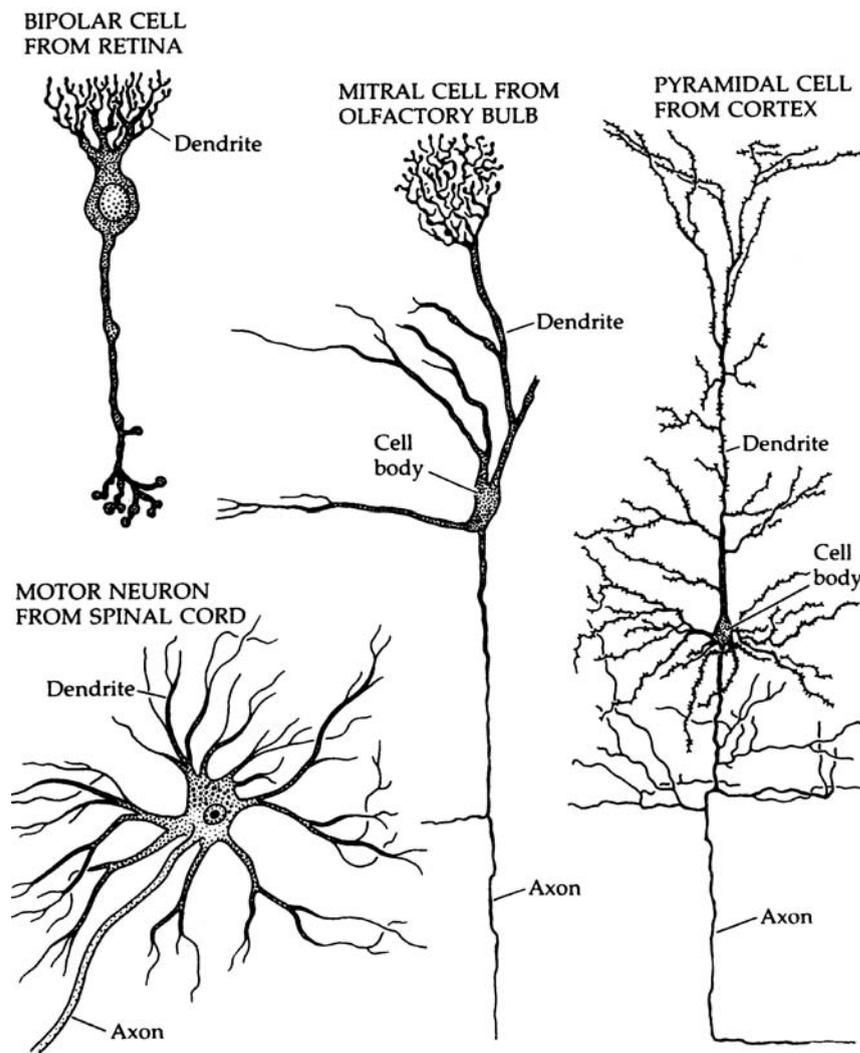


Figura 2.14: Struttura di tipici neuroni. Il motoneurone spinale (motor neuron) deriva dal midollo spinale di un mammifero; la cellula piramidale è della corteccia di topo, e la cellula mitrale è del bulbo olfattorio del gatto ([677]).

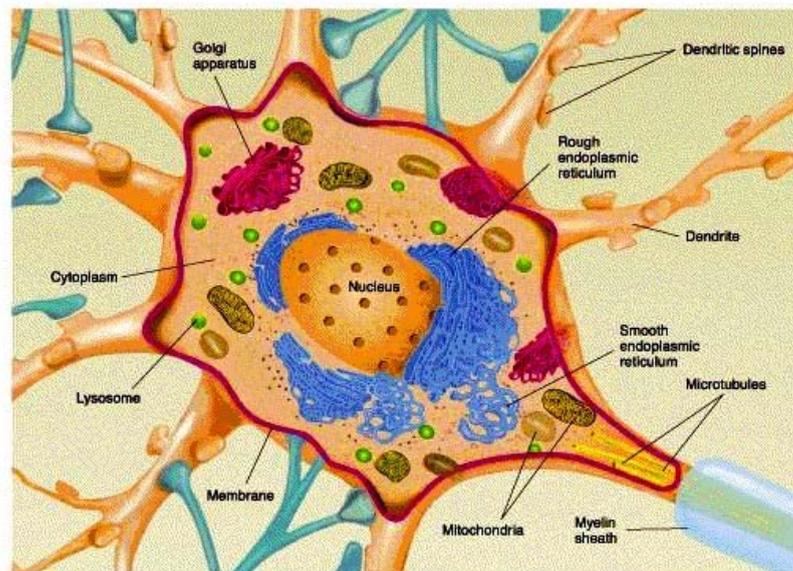


Figura 2.15: Principali strutture interne di un neurone (cfr. [link 50](#)).

La comprensione, ancora molto limitata, di come reti (networks) di neuroni interagiscono per formare un sistema 'intelligente', richiede come presupposto un'adeguata conoscenza sia della struttura molecolare, che delle proprietà fisiologiche del neurone e delle sue 'sinapsi'.



Figura 2.16: Neuroni nell'ippocampo (cfr. [link 51](#)).

In tale contesto, la modellizzazione, in particolare di tipo matematico, ha assunto da tempo un ruolo decisamente importante.

I vari aspetti dell'interazione tra la matematica e le neuroscienze sono efficacemente delineati dalla seguente discussione, che riprendiamo da [774].

Mathematical modeling has made an enormous impact on neuroscience. The Hodgkin-Huxley format for describing membrane ionic current has been extended and applied to a variety of neuronal excitable

membranes. The significance of dendrites for the input-output properties of neurons was not understood before the development of Rall's cable theory (Rall 1962, 1964 [937]). Harline and Ratliff (1972) were pioneers in developing quantitative and predictive network models. In addition, Fitzhugh's work (1960, 1969 [394]) demonstrated the value of simplified nonlinear models and of qualitative mathematical analysis. The success of these theoretical contributions, and the high degree of quantification in neurobiology, ensures continued opportunities for mathematical work.

Recent technical advances in experimentation, e.g., patch clamp recording, voltage- and ion-specific dyes, and confocal microscopy, are providing data to facilitate further theoretical development for addressing fundamental issues that range from the sub-cellular to cell-ensemble to whole-system levels. For thorough understanding, we must synthesize information and mechanisms across these different levels. This is perhaps the fundamental challenge facing mathematical and theoretical biology, from molecule to ecosystem. How do we relate phenomena at different levels of organization? How are small-scale processes to be integrated, and related to higher level phenomena? For example, in modeling neuronal networks, what are the crucial properties of individual cells that must be retained, in order to address a particular set of questions? Most network formulations use highly idealized 'neural units' which ignore much of what is known about cellular biophysics. We need to develop systematic procedures to derive, in a biophysically meaningful way, descriptions for ensemble behavior.

Correspondingly, we seek to identify low-level mechanisms from data at higher levels. The Hodgkin-Huxley theory hypothesized that macroscopic currents might be generated by molecular 'pores'; only much later were these individual channels discovered. Another set of common modeling needs are methods for dealing reasonably with the wide range of time and space scales involved with different intracellular domains and processes, and short- and long-distance interactions between cells, and among different cell assemblies.

At the lowest level, improved biophysical understanding is needed of the mechanisms for ion transport through membrane channels. How does the voltage dependence of opening and closing rates arise? What accounts for ion selectivity by which, for example, channels discriminate among ions of the same charge and similar properties? Theories at this level are beginning to involve stochastic descriptions for fluxes (Fokker-Planck equations) and simulation methods for molecular structure and dynamics. Kinetic modeling of single channel data is being debated hotly with regard to whether a finite or infinite number of open/closed/inactivated states are appropriate.

The discovery of new channel types continues at a rapid pace (Llinas 1998, [731]). Of basic interest is how the mix of different channel types, and their nonuniform distributions over the cell surface (soma, dendrites and axon), determine the integrative properties of neurons. Some cells fire only when stimulated, others are autonomous rhythmic pacemakers, and some fire in repetitive bursting modes. Theoretical modeling plays an important role here since channel densities cannot yet be measured directly, especially in dendritic branches. Computational models that incorporate detailed dendritic architecture, in some cases known from morphological staining, are suggesting that individual regions of dendrites can perform local processing (Fleshman et al. 1988 [399]; Holmes and Levy 1990 [568]). Differential dendritic processing has been implicated in motion detection in the visual system (Koch et al 1986 [657]).

One of the most active pursuits in neuroscience research is to discover the mechanisms for plasticity and learning at the cellular/molecular level. The above techniques, together with state-of-the-art biochemical methodologies, are beginning to yield the information for feasible detailed biophysical modeling. Dendritic spines, NMDA receptor-channels, spatio-temporal dynamics of calcium and other intracellular second messengers are focal points for these explorations. Such studies are bringing together theoreticians, neuroscientists, and biochemists.

Although theorizing about mechanisms for synaptic plasticity is proceeding, disagreement remains about the basic mechanism of chemical synaptic transmission. Two competing hypotheses (one involving calcium alone, and the other including voltage effects as well) are being explored with fervor, and mathematical modeling is a key ingredient in arguments for each case. Many additional experiments have been suggested from these debates.

Models of neural interactions leads to many interesting mathematical questions for which appro-

pritate tools must be developed. Typically, networks are modeled by (possibly stochastic) systems of differential equations. ... Another important point that mathematicians must address is the extraction of the underlying geometric and analytic ideas from detailed biophysical models and simulations.

... Developmental neurobiology is a source of biologically important and mathematically interesting questions. ... Among the important questions arising in this field are the topography of connections from one part of the brain to another and how these maps might spontaneously form.

... As we begin to understand the mechanism of synaptic plasticity, it is natural to ask about the consequences of this for the behavior of large networks involving plastic elements. Only in this way will we understand the relation between synaptic plasticity and learning at the organismic level. This has been a major focus in the study of computational properties of large scale neural network across a number of disciplines including physics, biology, psychology and mathematics. Mathematics analysis promises to provide an important bridge between computational and behavioral studies and the empirical results of neurobiology. An excellent survey is Koch and Segev [658].

Si tratta, come si vede, di un settore di ricerca di estrema varietà e complessità, ma anche di viva attualità e rilevanza, nel quale la matematica può continuare a fornire contributi importanti, e a sua volta raccogliere spunti per nuovi campi di ricerca.

Al solito, anche qui ci limiteremo ad introdurre alcune problematiche. Per un approfondimento, segnaliamo, oltre alla referenze già citate, [638] per l'aspetto modellistico-matematico e [501], [1018], [715], [658] per un'introduzione delle nozioni fisiologiche. Terminiamo con una

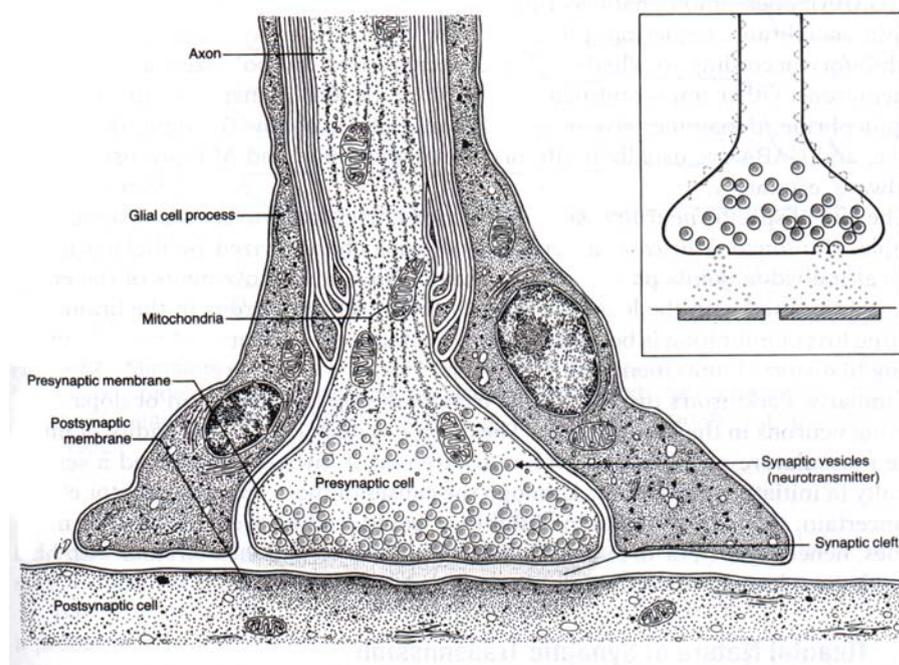


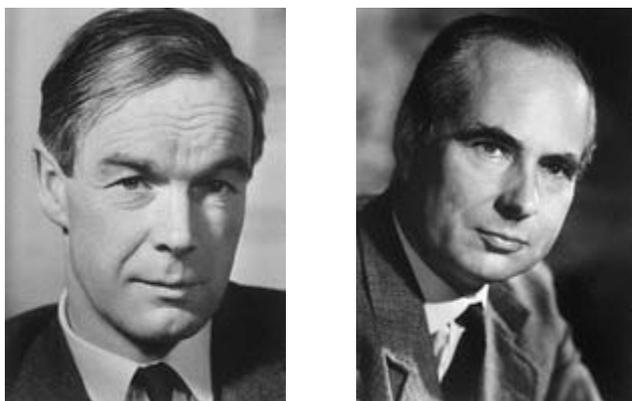
Figura 2.17: Rappresentazione schematica di una sinapsi (chimica) [638].

breve introduzione storica al problema.

Sebbene la generazione e la propagazione dei segnali nervosi siano state oggetto di ricerca da lungo tempo¹⁶, uno dei più importanti contributi in questo campo è il lavoro di Alan Hodgkin

¹⁶In particolare, a partire dal secolo XVIII^o, si è scoperta una serie di fenomeni che dimostravano la natura

e Andrew Huxley ([552, 553, 554, 555, 556, 557, 558]), che hanno sviluppato il primo modello quantitativo della propagazione di un segnale elettrico lungo un ‘squid giant axon’, un assone gigante (circa 1 mm di diametro) di una specie di calamari.¹⁷



1963 Nobel Laureates in Medicine

for their discoveries concerning the ionic mechanisms involved in excitation and inhibition in the peripheral and central portions of the nerve cell membrane.

Figura 2.18: Alan L. Hodgkin (1914–1998)–Andrew F. Huxley (1917–).

La motivazione iniziale del modello era quella di riuscire a comprendere il potenziale d’azione nell’assone gigante di una cellula nervosa del calamaro, ma le loro idee sono state successivamente estese ed applicate ad una grande varietà di cellule eccitabili.

La teoria di Hodgkin-Huxley è rilevante, non solo per la sua influenza sull’elettrofisiologia, ma anche per la sua influenza sulla matematica applicata, contribuendo all’introduzione di un nuovo campo di ricerca, lo studio dei mezzi eccitabili.¹⁸

elettrica dell’eccitazione di tessuti nervosi e muscolari. Sulla base di tali dati il naturalista e filosofo inglese J. Priestley (1733–1804) introduce l’ipotesi che la trasmissione dell’eccitazione lungo un nervo è il movimento di un ‘fluido elettrico’. Nel 1791, L. Galvani (1737–1798) sviluppa la teoria della ‘elettricità animale’. L’introduzione del galvanometro negli anni ’20 del secolo XIX^o permette di misurare direttamente le correnti elettriche nei tessuti degli organismi viventi. A metà del XIX^o secolo, la teoria sui fenomeni elettrici negli organismi viventi è sviluppata nei lavori fondamentali di E. Du Bois-Reymond (1818–1896), che perfeziona in maniera considerevole la tecnica sperimentale, ottenendo dei risultati quantitativi importanti relativamente ai tessuti nervosi e muscolari, sia a riposo che eccitati.

¹⁷Dal [link 52](#): *Loligo features some giant axons axons that can be 10 cm in length. The cells may be over 100 times the diameter of a mammalian axon. This system provides the squid with the means to get it’s body moving away from danger. It has been demonstrated that conduction velocity is directly proportional to the axon diameter. Thus, the axons that must activate muscle at the farthest reaches of the mantle are the largest in diameter, while the shorter distances nearer the stellate ganglion have proportionately smaller diameters. This allows contraction impulses to reach the muscle fibers throughout the mantle at the same time. The largest of these axons, the medial posterior mantle nerve, has been the focus of much of the science of neurobiology. Vertebrates solved this problem by evolving a myelin sheath around each axon to speed conduction, so that giant axons are not common in vertebrate animals. Researchers interested in the basic questions regarding nerves have found this giant axon to be invaluable as an experimental tool. It’s large size allows it to be examined and studied in ways impossible with mammalian nerves. Early research in neurobiology was given a huge boost by the contributions of the giant axon to shed light on the electrical properties of nerves. Researchers today are using the giant axon to understand the constituent proteins and properties of the axoplasm, the inside of the axon.*

¹⁸Dalla presentazione per la consegna del Premio Nobel per la Medicina nel 1963: *School physics has taught us, that current intensity, resistance and potential are related to each other in the manner defined by Ohm’s simple law. This is an equation in which three quantities are unknown and so the experimental solution requires knowledge of two of them in order to calculate the third. To this end Hodgkin and Huxley introduced two electrodes into the giant nerve fibre of the squid. One served to clamp the voltage in predetermined steps, the*

Ulteriori notizie di carattere storico, insieme ad un approfondimento dell'aspetto biofisico, possono essere trovate in [559], [229], e [548].

2.2.1 Anatomia delle cellule nervose

Lo scambio fra una cellula, notoriamente un sistema aperto, e l'ambiente può avvenire in diversi modi: la cellula può espellere, o introdurre, elementi organici e inorganici (scambio di materia), acquistare o emettere energia, guadagnare conoscenza o emetterla.

Le cellule nervose (neuroni) sono caratterizzate dalla proprietà di elaborare l'informazione, ovvero convertono una parte dell'energia in informazione utile codificata.

Con riferimento alla Figura 2.14, dal punto di vista fisiologico il neurone è una cellula formata da un corpo centrale (*cell body*), detto *soma*, da cui partono alcuni rami, i dendriti (*dendrite*) e un lungo assone (*axon*).

Il soma contiene il nucleo con il corredo biochimico (nucleus, mitochondria) necessario per la sintesi degli enzimi e di altre sostanze.

I dendriti sono sottili estensioni a forma tubolare che tendono a suddividersi più volte formando una struttura ramificata che costituisce la principale struttura fisica per la ricezione dei segnali d'arrivo.

L'assone è un'estensione a forma tubolare in genere molto più lunga rispetto ai dendriti (può raggiungere, in casi particolari, la lunghezza di un metro) e fornisce il percorso lungo il quale i segnali possono viaggiare dal soma ad altri neuroni.

L'informazione viene trasferita da una cellula all'altra in punti di contatto molto specializzati chiamati *sinapsi*¹⁹ (cfr. Figura 2.17), tipicamente in numero da 1000 a 10000.

La sinapsi è una connessione senza continuità formata da una struttura presinaptica e una struttura postsinaptica. Le vescicole (*synaptic vesicles*, *chemical neurotransmitters*) della struttura presinaptica vengono rilasciate nello spazio intersinaptico (*synaptic cleft*, la fessura sinaptica) e vengono a contatto con la parte postsinaptica.

Allora, un singolo neurone può ricevere un segnale input attraverso i suoi dendriti da un grande numero di altri neuroni (fenomeno chiamato *convergence*), e in modo simile trasmettere un segnale lungo il proprio assone a molti altri neuroni (*divergence*).

other to measure the current produced during activity. Calculation gave the third quantity, the resistance of the membrane, whose inverse value, the permeability or conductance, was the one which the experiments were designed to measure.

When next the experiment was carried out with the excised nerve in solutions of different ionic concentrations, it was found that the ionic current during impulse activity depended upon two transient and successive changes of permeability both of which were selective. The rising phase of the impulse corresponded to a sodium permeability which after about half a millisecond was replaced by a potassium permeability in the falling phase. During the rising phase positive sodium ions flowed into the nerve from the outside and produced the overshoot of potential by which the impulse exceeded that of the nerve's potassium battery. In the falling phase potassium ions from the inside migrated outwards. Both phases were measured quantitatively and described in a formula which, inserted in a computer, made it possible to predict a number of known and unknown fundamental attributes of excitability, inasmuch as these depend upon the ionic events discovered.

Hodgkin and Huxley's ionic theory of the nerve impulse embodies principles, applicable also to the impulses in muscles, including the electrocardiogram of the heart muscle, a fact of clinical significance. It has likewise proved to be valid for vertebrate nerve fibres, as demonstrated by Dr. Bernhard Frankenhaeuser of the Nobel Institute for Neurophysiology in Stockholm. Their discovery is a milestone on the road towards the understanding of the nature of excitability.

¹⁹νεῦρον: fibra; δένδρον: albero; ἄξων: asse; σῶμα: corpo; συν-άπτω: attaccare.

La cellula nervosa è delimitata da una *membrana* dello spessore di 70 \AA , formata da un doppio strato fosfolipidico in cui sono presenti vari tipi di proteine: recettori, enzimi, proteine strutturali, pompe, canali. In particolare, i *canali ionici* (ion channels) forniscono vie selettive lungo le quali possono diffondere ioni specifici²⁰, le *pompe* (pumps) impiegano energia metabolica per spostare ioni e altre molecole in direzione opposta al gradiente di concentrazione.

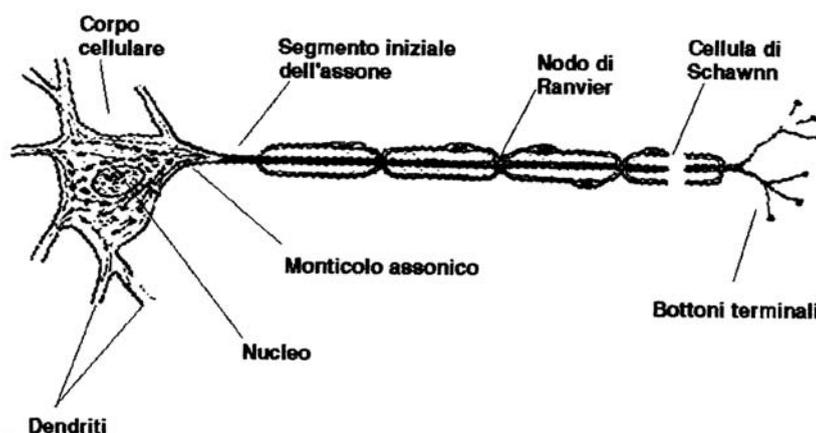


Figura 2.19: Motoneurone spinale.

Pur essendo i neuroni gli elementi costitutivi, essi non sono le sole componenti presenti nel cervello. Le cellule gliali (*glials*) occupano praticamente tutto lo spazio non occupato dai neuroni e hanno la funzione di fornire un sostegno strutturale e metabolico per la rete neuronale. Inoltre, si hanno le *cellule di Schwann* che in molti casi si avvolgono attorno all'assone durante lo sviluppo embrionale dando luogo a densi e molteplici strati di 'isolante' (costituiti da una proteina detta mielina (*myelin*)). La guaina mielinica è interrotta da discontinuità dette nodi di Ranvier (*nodes of Ranvier*) (cfr. Figura 2.19). Negli assoni rivestiti da questa guaina, l'impulso nervoso viaggia saltando da nodo a nodo.

2.2.2 Fenomeni elettrici nelle cellule nervose

Il fatto che in un nervo che sta conducendo impulsi vi siano delle variazioni di potenziale elettrico, è noto da lungo tempo. Solo recentemente, comunque, con la disponibilità di più sofisticate apparecchiature in grado di registrare eventi dell'ordine di *millisecondi* e variazioni dell'ordine di *millivolt*, è stato possibile studiare in dettaglio tale fenomeno.

Quando un neurone non trasmette un segnale viene detto 'at rest'. Se due elettrodi, connessi attraverso un opportuno amplificatore a un oscilloscopio a raggi catodici (ORC), sono posti sulla superficie di un singolo assone relativo a un neurone at rest, non si osserva

²⁰Vi sono quattro tipi di canali che si differenziano per il metodo usato per aprire e chiudere il canale. I *Voltage gated channels* aprono o chiudono in dipendenza del *transmembrane voltage*. I *receptor linked channels* sono controllati dai *protein receptors* sulla superficie della membrana. I *mechano-receptors* sono attivati da fattori meccanici, quale lo stretching. I *second messengers channels* sono attivati dopo che gli altri channels sono stati attivati.

alcuna differenza di potenziale, mentre se uno dei due elettrodi è introdotto entro l'assone viene rilevata una differenza di potenziale. La grandezza di tale potenziale è approssimativamente 70 mV, espressa come potenziale negativo (-70 mV). In un neurone at rest le concentrazioni di differenti ioni (K^+ , Na^+ , Cl^-), rispettivamente all'interno e all'esterno della membrana, non possono bilanciarsi perché la membrana della cellula permette il passaggio soltanto di alcuni ioni attraverso i canali (ion channels).

Se l'assone viene stimolato, a seguito di un impulso nervoso, si può osservare una sequenza caratteristica di variazioni di potenziale.

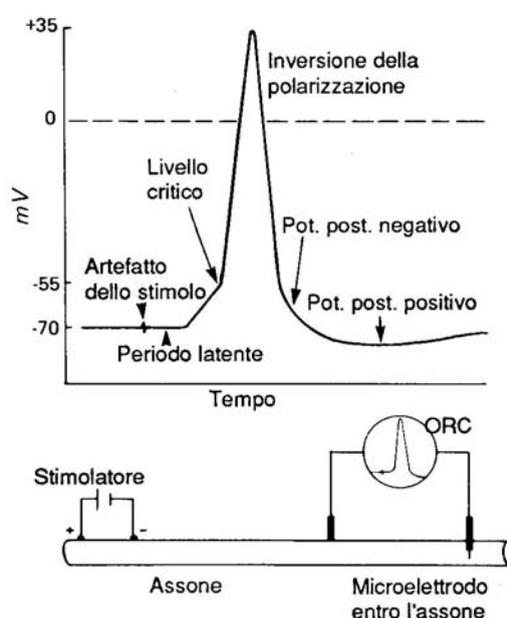


Figura 2.20: Potenziale d'azione registrato mediante un elettrodo intracellulare ([435]).

Con riferimento alla Figura 2.20, inizialmente vi è un breve ed irregolare comportamento, detto *artefatto dello stimolo* e dovuto al passaggio di corrente dagli elettrodi stimolanti a quelli registranti.

Successivamente, si ha un intervallo isopotenziale che corrisponde al tempo impiegato dall'impulso per propagarsi lungo l'assone dal punto stimolato al punto d'applicazione degli elettrodi registranti. Tale tempo è detto *periodo latente*.

Il primo segno dell'approssimarsi dell'impulso nervoso consiste in un inizio di depolarizzazione della membrana, dovuta a uno scambio di ioni attraverso la membrana (cfr. Figura 2.22 per una descrizione schematica del meccanismo di scambio di ioni). Quando la depolarizzazione raggiunge approssimativamente il valore (soglia, *threshold*) di circa -55 mV, la velocità di depolarizzazione ha un deciso aumento. Il punto in cui avviene tale cambiamento di velocità si chiama *livello critico*. Ne segue una rapida salita del potenziale, a cui segue un'altrettanto ripida discesa (*potenziale a punta*) e quindi una fase di decrescenza più lenta (*depolarizzazione postuma* o *potenziale postumo negativo*).

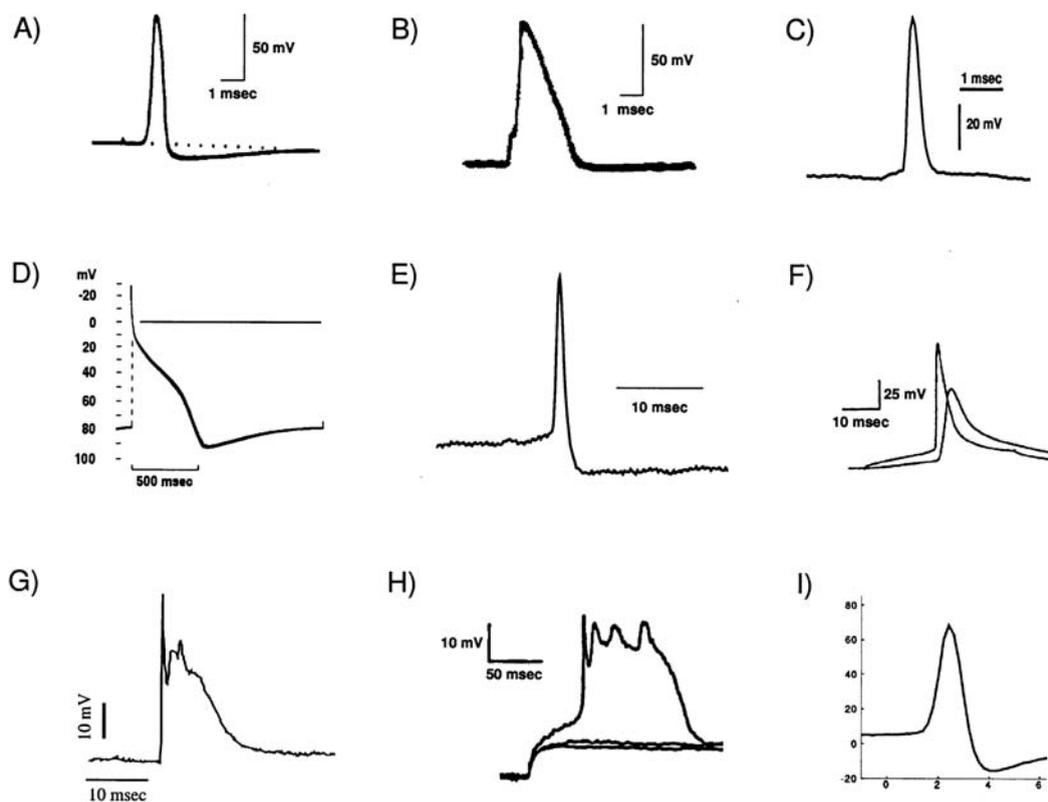


Figura 2.21: Potenziale d'azione in differenti preparati (cfr. link 53). A) Giant squid axon at 16° C. B) Axonal spike from the node of Ranvier in a myelinated frog fiber at 22° C. C) Cat visual cortex at 37° C. D) Sheep heart Purkinje fiber at 10° C. Pathic clamp recording from a rabbit retinal ganglion cell at 37° C. F) Layer 5 pyramidal cell in the rat at room temperatures. Simultaneous recordings from the soma and the apical trunk. G) A complex spike from a Purkinje cell body in the rat cerebellum at 36° C. H) Layer 5 pyramidal cell in the rat at room temperature. Three dendritic voltage traces in response to three current steps of different amplitude reveal the all-or-none character of this slow event. I) Cell body of a projection neuron in the antennal lobe in the locust at 23° C.

L'intera sequenza di variazioni di potenziale costituisce il *potenziale d'azione*. Per descrivere l'azione di potenziale vengono utilizzati anche i termini *spike* o *impulse*.

La Figura 2.21 mostra le diverse forme che il potenziale d'azione assume in differenti tipi di cellule neuronali.

Se il neurone non raggiunge il valore della soglia, allora il potenziale d'azione non viene attivato. Se, al contrario, viene raggiunto, la dimensione del potenziale d'azione è sempre la stessa: non vi sono grandi o piccoli potenziali d'azione in una cellula nervosa, ma tutti i potenziali d'azione sono (relativamente) gli stessi (stessa ampiezza e durata). Pertanto, il neurone, o non raggiunge la soglia, oppure viene attivata (fired) un'azione di potenziale completa. Questo è chiamato il principio del tutto o niente (*all or none principle*). I neuroni

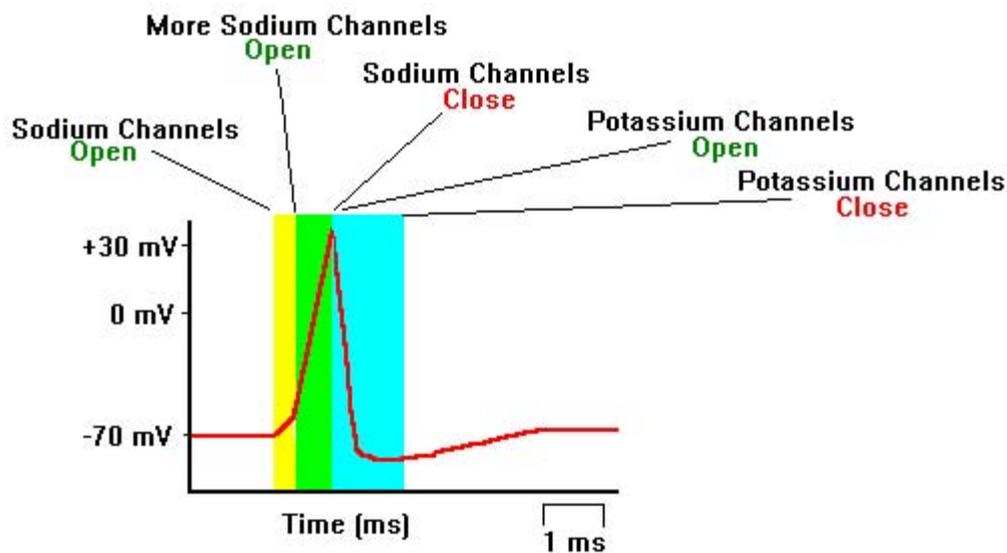


Figura 2.22: Descrizione schematica dello scambio di ioni attraverso la membrana del neurone che causa il potenziale d'azione.

processano informazione mediante la generazione di potenziali di azione che possono essere organizzati in scariche ripetitive, chiamate *repetitive firing*, o in treni (raffiche) tra i quali vi è una pausa, chiamati *bursts* (cfr. Figure 2.23, 2.24). Il verificarsi dell'uno e dell'altro tipo di segnale dipende dalle proprietà dei canali e dal tipo di stimolo a cui è sottoposto il neurone. In Figura 2.23 sono riportati alcuni esempi di bursts ricavati sperimentalmente, mentre in Figura 2.24 sono riportati i risultati numerici ottenuti a partire da un modello matematico (modello di FitzHugh-Rinzel, [949]).

Una grande quantità di dati sperimentali indica che alcune parti del neurone sono conduttori passivi del segnale elettrico. Numerose teorie sono allora state introdotte per spiegare il flusso di elettricità in un neurone utilizzando la teoria del flusso elettrico in un cavo (*cable*: una qualsiasi struttura che fornisce un cammino unidimensionale per la comunicazione per mezzo di un segnale elettrico).

In realtà il comportamento dei dendriti, dell'assone, e della sinapsi sono del tutto differenti.

La diffusione della corrente elettrica in un 'dendritic network' è, per lo più, un processo

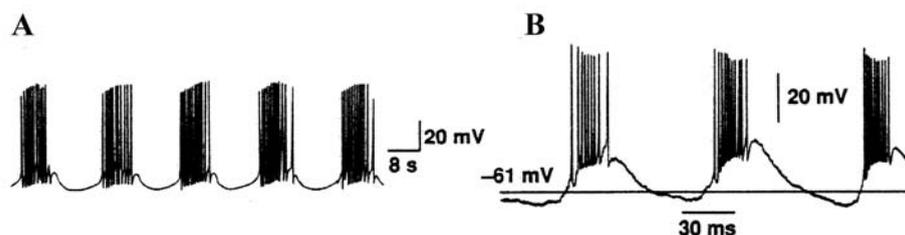


Figura 2.23: Esempi di bursts: A *Aplysia* R15 neuron; B Cat thalamic reticular neuron ([1126]).

passivo, che può effettivamente essere ben descritto da un modello di diffusione di elettricità lungo un 'leaky cable'.

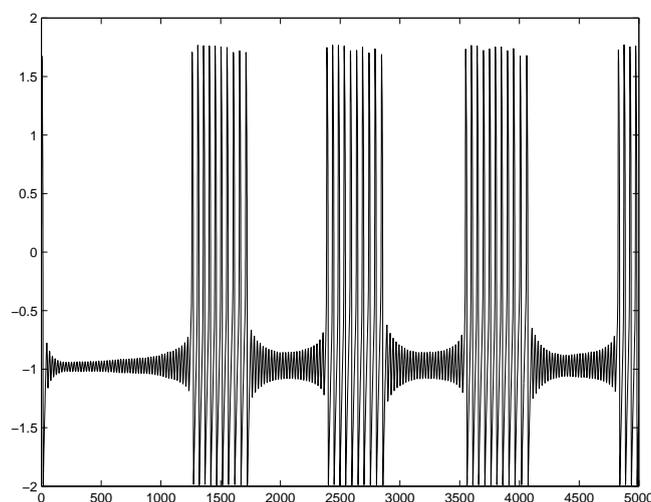


Figura 2.24: Bursts riprodotti mediante modello matematico (FitzHugh-Rinzel model, [949]).

L'assone, invece, ha una membrana eccitabile. In maniera schematica, significa che se la corrente applicata è sufficientemente forte (al di sopra di un 'valore soglia'), il potenziale della membrana ha una significativa escursione (potenziale d'azione), prima di ritornare a riposo; come conseguenza, le proprietà di permeabilità della cellula si invertono rispetto a quelle presenti in condizioni di riposo.

Altri esempi di cellule eccitabili, sono le cellule cardiache e le cellule muscolari. Un vantaggio della eccitabilità è che una cellula eccitabile può rispondere o non rispondere a seconda dell'intensità del segnale.

Nella sinapsi, infine, la membrana è specializzata per il rilascio o la ricezione di neurotrasmettitori chimici.

Nel paragrafo successivo incominceremo a discutere brevemente la modellizzazione del flusso elettrico in un cable, focalizzando l'attenzione sulla diffusione passiva di corrente in un dendritic network.

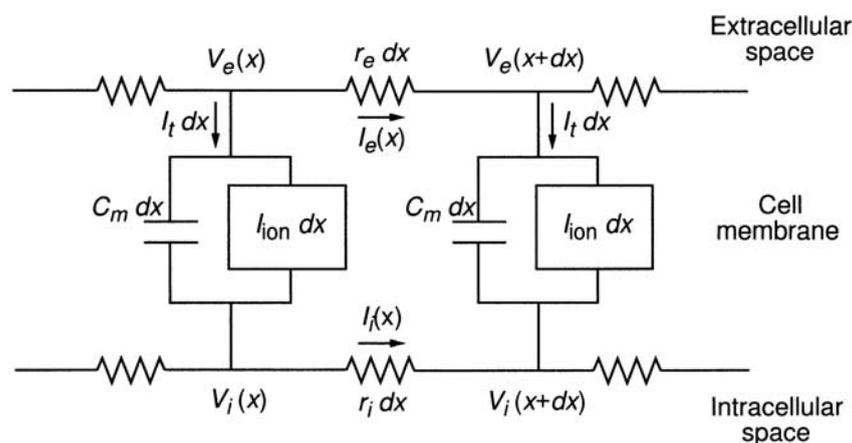


Figura 2.25: Diagramma schematico di un cable discretizzato, con elementi di circuito isopotenziali di lunghezza dx .

2.2.3 Cable equation

Dall'anatomia della cellula nervosa appare evidente l'importanza degli effetti spaziali nella diffusione del segnale elettrico.²¹ Un contributo importante in questo senso è stato dato dai lavori di W. Rall negli anni '50 e '60 (cfr. [937], [938]), con l'introduzione della *cable equation*.²² Per un'ampia e approfondita panoramica sulla cable equation nell'ambito dei neuroni, si veda [1009].

La cellula è schematizzata come una lunga porzione di membrana di forma cilindrica che avvolge una parte interna di citoplasma ('cable'). Si suppone che lungo tutta la sua lunghezza, il potenziale dipenda solo dalla variabile di lunghezza (indicata nel seguito con x) e non da variabili radiali o angolari, in maniera da poter considerare il cable come *unidimensionale*. Tale ipotesi è chiamata *core conductor assumption* ([938]).

Seguendo, ora, una procedura usuale in fisica matematica, si considera un elemento del cable di lunghezza infinitesimale dx , sul quale il potenziale elettrico è supposto costante (cfr. Figura 2.25) e si scrivono le equazioni di *bilancio* delle varie correnti interessate.

In effetti, vi sono due tipi di corrente: la corrente transmembranica I_t e la corrente assiale. La corrente assiale ha due componenti: la intracellulare I_i e la estracellulare I_e . Supponendo che queste due ultime correnti soddisfino alla legge di Ohm (variazione del potenziale proporzionale all'intensità) si ha

$$V_i(x + dx) - V_i(x) = -I_i(x) r_i dx \quad (2.9)$$

$$V_e(x + dx) - V_e(x) = -I_e(x) r_e dx \quad (2.10)$$

ove r_i, r_e sono le *resistenze* per unità di lunghezza del mezzo intracellulare, rispettivamente

²¹In certi casi una 'uniformità spaziale' può essere ottenuta in maniera sperimentale (ad esempio, mediante un filo d'argento infilato nell'assone, come fatto da Hodgkin e Huxley), ma, *in vivo*, la struttura 'branchiforme' del neurone può creare nel potenziale della membrana dei gradienti spaziali.

²²La teoria del flusso di elettricità in un 'leaky cable' risale sostanzialmente al lavoro di Lord Kelvin (1855), relativo allo studio della trasmissione lungo un cavo telegrafico attraverso l'oceano Atlantico.

extracellulare.²³ Il segno meno è conseguenza della convenzione che la corrente positiva è un flusso di cariche positive da sinistra a destra (cioè nella direzione degli x crescenti). Se $V_i(x+dx) > V_i(x)$, allora le cariche positive fluiscono nella direzione degli x decrescenti, dando origine a una corrente negativa. Passando al limite per $dx \rightarrow 0$ si ottiene

$$I_i = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} \quad (2.11)$$

$$I_e = -\frac{1}{r_e} \frac{\partial V_e}{\partial x} \quad (2.12)$$

Il legame della corrente assiale con la corrente transmembranica è ottenuto applicando la legge di Kirchhoff, ossia

$$I_i(x) - I_i(x+dx) = I_t dx = I_e(x+dx) - I_e(x) \quad (2.13)$$

ove, più precisamente, I_t è la corrente transmembranica totale (positiva verso l'esterno) per unità di lunghezza della membrana. Al limite si ottiene

$$I_t = -\frac{\partial I_i}{\partial x} = \frac{\partial I_e}{\partial x} \quad (2.14)$$

In un cable senza ulteriori sorgenti di corrente, la corrente assiale totale è data da $I_T = I_i + I_e$. Utilizzando il fatto che $V = V_i - V_e$, si ha

$$-I_T = \frac{r_i + r_e}{r_i r_e} \frac{\partial V_i}{\partial x} - \frac{1}{r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \Rightarrow \frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} = \frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} - \frac{r_e}{r_i + r_e} I_T \quad (2.15)$$

Sostituendo (2.15) in (2.14), si ottiene

$$I_t = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \right) \quad (2.16)$$

ove si è utilizzata (2.11) e il fatto che I_T è costante. Finalmente, ricordando che la corrente transmembranica I_t è una somma della 'capacitive current' e della ionic current' si ha

$$I_t = p \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}} \right) = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \right) \quad (2.17)$$

ove p indica il perimetro dell'assone. L'equazione (2.17) è indicata come la *cable equation*.

Osserviamo che C_m ha units of capacitance per unit area of membrane, e I_{ion} ha units of current per unit area of membrane. Se una corrente I_{applied} , con units of current per unit area, è applicata attraverso la membrana (considerata positiva nella direzione esterna), allora la cable equation diventa

$$I_t = p \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}} + I_{\text{applied}} \right) = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \right) \quad (2.18)$$

²³Più in generale, si ha

$$r_i = \frac{R_c}{A_i}$$

ove R_c è la *cytoplasmic resistivity*, misurata in 'units of Ohms-length' e A_i è l'area della sezione trasversale del cable cilindrico.

Come spesso nelle equazioni della fisica matematica (cfr. ad esempio [242] App. B), può essere utile introdurre una versione non dimensionata della (2.17).

A questo scopo definiamo la *membrane resistivity* R_m come la resistenza di una unit square area of membrane, aventi units di $\Omega \text{ cm}^2$. Per ogni V_0 fissato, si ha

$$\frac{1}{R_m} = \left. \frac{dI_{\text{ion}}}{dV} \right|_{V=V_0} \quad (2.19)$$

Sebbene il valore di R_m dipenda dal valore scelto di V_0 , per definire R_m si assume tipicamente V_0 come il resting membrane potential. Osserviamo che se la membrana è un ohmic resistor, allora $I_{\text{ion}} = V/R_m$, e in questo caso R_m è indipendente dal valore V_0 .

Assumendo r_i e r_e costanti, l'equazione (2.17) può ora essere scritta nella seguente forma

$$\tau_m \frac{\partial V}{\partial t} + R_m I_{\text{ion}} = \lambda_m^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}, \quad \text{con} \quad \lambda_m = \sqrt{\frac{R_m}{p(r_i + r_e)}}, \quad \tau_m = R_m C_m \quad (2.20)$$

La grandezza λ_m ha units of distance ed è chiamata la cable *space constant*, e la grandezza τ_m ha units of time ed è chiamata la membrane *time constant*.

Se si ignora la extracellular resistance, allora

$$\lambda_m = \sqrt{\frac{R_m d}{4R_c}}$$

ove d è il diametro dell'assone (assunto di sezione circolare). Infine, posto $I_{\text{ion}} = -f(V, t)/R_m$, con f funzione opportuna del voltage e del tempo e con units of voltage, e posto $X = x/\lambda_m$ e $T = t/\tau_m$, si ha la seguente forma finale della cable equation

$$\boxed{\frac{\partial V}{\partial T} = \frac{\partial^2 V}{\partial X^2} + f(V, T)} \quad (2.21)$$

parameter units	d 10^{-4}cm	R_c Ωcm	R_m $10^3\Omega\text{cm}^2$	C_m $\mu\text{F}/\text{cm}^2$	τ_m ms	λ_m cm
squid giant axon	500	30	1	1	1	0.65
lobster giant axon	75	60	2	1	2	0.25
earthworm giant axon	105	200	12	0.3	3.6	0.4
mammalian cardiac cell	20	150	7	1.2	8.4	0.15
barnacle muscle fiber	400	30	0.23	20	4.6	0.28

Tabella 2.1: Valori dei parametri per alcuni tipi di cellule eccitabili.

2.2.4 Conduzione nei dendriti

Per completare la descrizione della cable equation è necessario precisare la dipendenza della ionic current dal voltage e dal tempo, ossia dare un'espressione alla funzione f .

Rinviando al seguito il caso più generale (propagazione attiva), consideriamo il caso particolare in cui

$$\boxed{f = -V}$$

ossia quando la membrana viene approssimata da un Ohmic resistor. In questo caso l'attività elettrica è detta essere *passive activity*. Per alcuni cables, ad esempio nei *neuronal dendritic networks*, questa è, nel range di normale attività, un'approssimazione 'accettabile'.

Supponendo, per semplicità, che $V = 0$ corrisponda al resting potential, si ha allora l'equazione

$$\boxed{\frac{\partial V}{\partial T} = \frac{\partial^2 V}{\partial X^2} - V} \quad (2.22)$$

che è chiamata la *linear cable equation*. Tale equazione modella un flusso di corrente passivo lungo un cable, con leaking (dispersione) all'esterno ad una velocità di tipo lineare.

Per una panoramica delle applicazioni dell'equazione (2.22) allo studio dei dendritic networks si veda ad esempio [602], [1094], [658].

Nel seguito daremo alcuni elementi introduttivi.

Per determinare il comportamento del flusso elettrico lungo un singolo dendrite, all'equazione (2.22) si devono aggiungere opportune *condizioni iniziali* e *condizioni ai limiti*.

Usualmente, come condizione al tempo $T = 0$ si assume che il dendritic cable sia nel suo resting state, $V = 0$ e quindi

$$V(x, 0) = 0 \quad (2.23)$$

Se, per fissare le idee, X_b è un punto frontiera, la corrispondente condizione ai limiti può assumere varie forme.

1. *voltage-clamp*, quando il voltage è fissato (ossia clamped). In corrispondenza si ha la condizione ai limiti (di Dirichlet)

$$V(X_b, T) = V_b$$

ove V_b è il livello di voltage specificato.

2. *short circuito*, quando gli estremi del cable sono messi in corto-circuito, in maniera che i potenziali extracellulare e intracellulare siano gli stessi in $X = X_b$. Si ha allora

$$V(X_b, T) = 0$$

ossia un caso particolare della condizione precedente, con $V_b = 0$.

3. *current injection*, quando in un estremo del cable si introduce una corrente $I(T)$. Dal momento che

$$I_i = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} = -\frac{1}{r_i \lambda_m} \frac{\partial V_i}{\partial X}$$

la condizione ai limiti diventa (se si ignora la resistenza extracellulare, in maniera che il potenziale extracellulare sia uniforme)

$$\frac{\partial V(X_b, T)}{\partial X} = -r_i \lambda_m I(T)$$

Se X_b è l'estremo a sinistra, si ha una 'inward current', mentre se è l'estremo a destra si ha una 'outward current'.

4. *sealed ends*; un caso particolare del precedente per $I(T) = 0$ (condizione di Neumann omogenea). L'estremo viene 'sealed' (sigillato) in maniera che non vi sia passaggio di corrente.

Dal punto di vista matematico si tratta di risolvere dei problemi a valori iniziali e ai limiti (condizioni di Dirichlet o di Neumann) per un'equazione a derivate parziali di tipo parabolico. Per tali di problemi esiste una ricca mole di risultati sia dal punto di vista teorico che numerico (si veda ad esempio [240]).

La situazione reale è tuttavia più complicata per il fatto che i vari dendriti costituiscono una struttura branchiforme (dendritic network). Uno dei risultati più importanti nella teoria

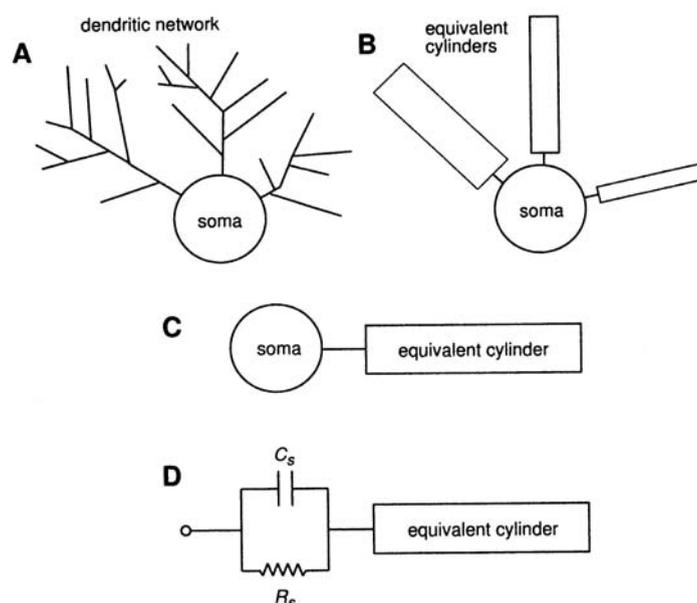


Figura 2.26: Diagramma schematico del modello 'lumped-soma' di Rall.

dei 'dendritic trees' è dovuto a Rall (1959, [936]) che ha mostrato che, sotto certe condizioni, le equazioni relative al flusso elettrico passivo su una 'branching structure' si riduce ad una singola equazione per il flusso elettrico in un singolo cilindro, il cosiddetto *equivalent cylinder*.

In Figura 2.26 è rappresentata in A una struttura soma-dendritic network.²⁴ Si suppone che il dendritic network sia equivalente agli 'equivalent cylinders' mostrati in B e che questi cylinders siano a loro volta equivalenti ad un unico cylinder come mostrato in C. Infine, si suppone che il soma sia isopotenziale e si comporti come una resistenza e capacitance in parallelo come in D.

Per riassumere, le tre ipotesi di base del modello ora considerato, chiamato *Rall lumped-soma model*, sono, la prima, che il soma sia isopotenziale (ossia, che il potenziale di membrana

²⁴Tale struttura è importante, in quanto da un punto di vista sperimentale il voltaggio nel soma può essere calcolato con maggiore facilità che non nel dendritic network, e inoltre è il voltaggio nel soma che determina se il neurone innesca (fires) o no un'action potential. Pertanto, è importante determinare la soluzione della cable equation su un dendritic network quando un estremo del network è connesso ad un soma.

sia lo stesso in tutti i punti), la seconda che il soma si comporti come una resistance (R_s) e una capacitance (C_s) in parallelo, e, terza, che il dendritic network possa essere ‘collapsed’ in singolo cilindro equivalente.

Supponiamo, ad esempio, di voler studiare la risposta di un lumped-soma model ad un input impulsionale (distribuzione delta) nel soma. Se si suppone che il cilindro equivalente abbia una lunghezza finita L , si ha che il potenziale soddisfa all’equazione

$$\frac{\partial V}{\partial T} = \frac{\partial^2 V}{\partial X^2} - V, \quad 0 < X < L, \quad T > 0 \quad (2.24)$$

con la condizione iniziale

$$V(X, 0) = 0$$

e le condizioni ai limiti

$$\frac{\partial V(L, T)}{\partial X} = 0 \quad (2.25)$$

$$\frac{\partial V(0, T)}{\partial T} + V(0, T) - \gamma \frac{\partial V(0, T)}{\partial X} = R_s \delta(T) \quad (2.26)$$

ove $\gamma = R_s / (r_i \lambda_m)$.

Il problema può essere risolto in maniera analitica, abbinando opportunamente lo sviluppo in serie di Fourier e la trasformata di Laplace (cfr. [1094]).

Un problema matematico più complicato si ottiene quando, considerando la Figura 2.26, B non è equivalente a C, ossia il dendritic network non è supposto equivalente ad un singolo cilindro. In questo caso il problema si può formulare in termini di un *sistema di equazioni paraboliche accoppiate* in $X = 0$.

Un modello di questo tipo è studiato nel lavoro [263], da cui nel successivo paragrafo riporteremo i risultati più interessanti.

Per la descrizione di altri tipi *modelli a compartimenti*, nei quali un neurone viene suddiviso in ‘sistemi’, o compartimenti, più piccoli, rinviamo ad esempio a [658].

2.2.5 Modello a più dendriti

Il modello studiato in [263], sebbene di applicazione più generale, è originato dal caso particolare della ‘cerebellar granule cell’. Il vantaggio di tali tipi di cellule è che esse sono neuroni piccoli, composti da un soma di forma sferica, con in media solo quattro, virtualmente ‘un-branched’, dendriti. Tale architettura neuronale può, naturalmente, semplificare il modello matematico e la sua validazione.

Nel modello si suppone che la membrane current sia fissata nel soma, mentre può variare la membrane potential. In questo modo si riproduce la condizione sperimentale nota come *current-clamp*. I dendriti sono trattati, come descritto in precedenza, come strutture monodimensionali alle quali viene applicata la cable equation.

Con riferimento alla Figura 2.27, la cellula è schematizzata dal soma, collassato ad un punto, e da J dendriti di lunghezza $L_j, j = 1, \dots, J$ che dipartono dal soma e terminano con le corrispondenti sinapsi.

In corrispondenza ad ogni dendrite, indichiamo al solito con V_j la variazione del potenziale di membrana dal valore ‘resting’ e con x la distanza lungo il dendrite: $x = 0$ corrisponde al soma e $x = L_j$ alla sinapsi.

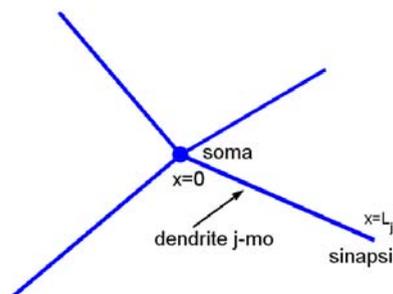


Figura 2.27: Rappresentazione schematica di una cerebellar granule cell.

Applicando ad ogni dendrite l'equazione cable, si ha, per $j = 1, 2, \dots, J$

$$\lambda_j^2 \frac{\partial^2 V_j}{\partial x^2} - V_j - \tau_j \frac{\partial V_j}{\partial t} = 0 \quad 0 < x < L_j, \quad 0 < t < T \quad (2.27)$$

ove τ_j e λ_j sono rispettivamente le time e space constants per ogni dendrite.

Per quanto riguarda le *condizioni ai limiti*, si suppone ogni dendrite 'sealed' in $x = L_j$, e quindi

$$\frac{\partial V_j}{\partial x} = 0 \quad \text{per } x = L_j, \quad j = 1, 2, \dots, J \quad (2.28)$$

Per $x = 0$ si ha, da una parte la *condizione di continuità*

$$V_j(0, t) = V_k(0, t) \quad j, k = 1, 2, \dots, J, \quad 0 < t < T \quad (2.29)$$

e dall'altra, applicando la prima *regola di Kirchoff* (la somma delle correnti che entrano e escono dal soma deve essere uguale alla corrente applicata) la condizione

$$-\sum_{j=1}^J a_j \frac{\partial V_j}{\partial x}(0, t) = \gamma(t) \quad (2.30)$$

ove a_j sono relative alle specific membrane resistance dei dendriti e $\gamma(t)$ è la corrente applicata al soma; essendo in condizioni di current clamp, tale funzione è supposta nota.

Infine, si suppongono assegnate le *condizioni iniziali* $V_j(x, 0) = V_{j,0}(x)$; esse possono essere calcolate mediante soluzioni standard della cable equation (cfr. [938]).

Possiamo allora formulare il seguente problema.

Problema 2.2 *Sotto le ipotesi*

$$\lambda_j \neq 0, \quad \tau_j, a_j, L_j > 0, \quad V_{j,0} \in C^0([0, L_j]), \quad \gamma \in C^0([0, T]), \quad j = 1, \dots, J$$

si cerca il vettore $\mathbf{V} = [V_1, \dots, V_J]$, tale che per $j = 1, \dots, J$

$$\begin{aligned} V_j, \frac{\partial}{\partial t} V_j, \frac{\partial}{\partial x} V_j, \frac{\partial^2}{\partial x^2} V_j &\in C^0([0, L_j] \times [0, T]) \\ \lambda_j^2 \frac{\partial^2 V_j}{\partial x^2} - V_j - \tau_j \frac{\partial V_j}{\partial t} &= 0 \quad \text{in }]0, L_j[\times]0, T[\\ V_j(x, 0) &= V_{j,0}(x), \quad \forall x \in]0, L_j[\\ \frac{\partial V_j}{\partial x}(L_j, t) &= 0, \quad \forall t \in]0, T[\\ V_j(0, t) &= V_k(0, t), \quad \forall t \in]0, T[, \quad j, k = 1, \dots, J \\ \sum_{j=1}^J a_j \frac{\partial V_j}{\partial x}(0, t) + \gamma(t) &= 0, \quad \forall t \in]0, T[\end{aligned}$$

Si può dimostrare che il problema precedente ammette, in un opportuno spazio funzionale (biologicamente significativo), una ed una sola soluzione. Per i dettagli della dimostrazione rinviamo al lavoro [263], come pure per lo studio di un opportuno schema numerico basato su una discretizzazione di tipo implicito nel tempo e un metodo di collocazione nella variabile spaziale x . Un aspetto interessante dello schema è la possibilità di operare in *parallelo* rispetto ai singoli dendriti.

2.2.6 Modello di Hodgkin e Huxley per la generazione del potenziale d'azione

Il problema del flusso di corrente nell'assone di un nervo è molto più complicato del flusso in un dendritic flow, in quanto $f(V, T)$ (cfr. equazione (2.21) e Figura 2.25) è funzione, oltre che di V , anche delle correnti ioniche (cfr. equazione (2.20)).

Il modello completo di Hodgkin e Huxley ha la seguente forma, ove le variabili n, m, h sono funzioni (del tempo e del potenziale) che descrivono il comportamento delle correnti (ioniche) di sodio e di potassio

- equazione che collega il potenziale lungo l'assone alle proprietà elettriche della membrana attiva

$$\begin{aligned} \frac{d}{4R_m} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} &= C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h (V - E_{\text{Na}}) + \bar{g}_{\text{K}} n^4 (V - E_{\text{K}}) \\ &\quad + g_m (V - V_{\text{rest}}) + I_{\text{inj}} \end{aligned} \quad (2.31)$$

ove I_{inj} è la corrente che viene immessa mediante un elettrodo intracellulare, V_{rest} è il 'resting potential', d è il diametro dell'assone, R_m la resistenza specifica della membrana, \bar{g}_{K} , \bar{g}_{Na} sono, rispettivamente, la 'maximal potassium conductance' e la 'maximal sodium conductance' e $G_m = 1/R_m$ è la 'leak conductance'.

- equazioni che descrivono la dinamica degli ioni

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (2.32)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (2.33)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (2.34)$$

- appropriate condizioni iniziali e ai limiti.

Le equazioni (2.32)–(2.34) verranno illustrate nel successivo paragrafo. Ora esamineremo brevemente l’aspetto matematico del modello.

Si tratta di un problema noto nella letteratura matematica come *problema di diffusione non lineare* o anche *problema di reazione-diffusione*. Un problema analogo è esaminato nel Capitolo 6 in relazione allo studio della morfogenesi; a tale contesto rinviamo per una discussione e per l’indicazione di una bibliografia essenziale.

Una caratteristica di tali problemi è il fatto che, sotto certe condizioni, essi possono avere soluzioni ‘wave-like’ (traveling waves), ossia soluzioni che si propagano mantenendo la propria forma, come è sperimentalmente osservato per il potenziale d’azione lungo l’assone.

Ci limiteremo, seguendo il procedimento di Hodgkin e Huxley, ad un’analisi intuitiva. Se si cercano soluzioni dell’equazione (2.31) della forma $V(x, t) = v(x - ut)$, ove u è la velocità (costante) con la quale ‘viaggia’ il potenziale d’azione lungo l’assone, si ha per successive derivazioni

$$\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} = \frac{1}{u^2} \frac{\partial^2 v}{\partial t^2}$$

per cui, sostituendo in (2.31)

$$\frac{1}{K} \frac{d^2 v}{dt^2} = \frac{dv}{dt} + \frac{I_i}{C_m} \quad (2.35)$$

con $K = 4R_m u^2 C_m / d$ e I_i è un’abbreviazione per le correnti ioniche e leak.

In questo modo il problema è ricondotto ad un’equazione differenziale ordinaria, che può essere studiata in maniera più semplice che non l’equazione alle derivate parziali originale.

Se tale equazione ammette soluzioni ammissibili dal punto di vista biologico, ne segue l’esistenza di soluzioni traveling waves per il problema di partenza.

Rimane, naturalmente, il problema della determinazione della velocità u . La procedura seguita da Hodgkin e Huxley era di tipo ‘trial and error’ (metodo shooting). Il valore ottenuto si è rivelato in ottimo accordo (entro il 10%) con il dato sperimentale.²⁵

Per uno studio rigoroso dell’esistenza di traveling waves per il modello di Hodgkin e Huxley, rinviamo ad esempio a [532], [289], [192].

Terminiamo con un’interessante osservazione sulla dipendenza della velocità di propagazione dal diametro della fibra.

Dal momento che sia I_i che C_m sono espresse come current e capacitance per unit membrane area, il loro rapporto è indipendente dal diametro della fibra. Il voltaggio attraverso

²⁵“This is all the more remarkable, given that their model is based on voltage- and spaced-clamp data (spatially constant but time-varying voltage across the membrane), and represents one of the rare instances in which a neurobiological model makes a successful quantitative prediction.” ([659]).

la membrana e le sue derivate temporali sono pure indipendenti da d . Questo implica che la costante K nell'equazione (2.35) è invariante rispetto al diametro. Assumendo che C_m e R_m non dipendano da d , si arriva alla conclusione che

$$u \propto \sqrt{d}$$

In altre parole, la velocità di propagazione in fibre (unmyelinated) è proporzionale alla radice quadrata del diametro dell'assone. Questo implica che per ridurre di metà il ritardo tra l'inizio dello spike nel soma e il suo arrivo al termine dell'assone, è necessario aumentare il diametro di un fattore 4. Naturalmente è un alto prezzo per ottenere una rapida comunicazione. In realtà, molti assoni nei vertebrati utilizzano una forma particolare di isolamento elettrico, chiamato *myelination*, per accelerare notevolmente la propagazione dello spike senza un conseguente aumento nel diametro della fibra. Per quanto riguarda invece il calamaro, vista la notevole lunghezza dell'assone, il risultato precedente è, probabilmente, il motivo dell'evoluzione ad un 'giant axon' (per la sua sopravvivenza è necessaria una rapida risposta!).

Correnti ioniche

Quando la membrana passa allo stato di eccitazione, la sua permeabilità ai diversi ioni varia in maniera selettiva. Con riferimento alla Figura illustrativa 2.22, si produce inizialmente un deciso aumento della permeabilità della membrana al sodio e un flusso di ioni di sodio entrano nel neurone. Di conseguenza, si ha un aumento nella differenza di potenziale e si verifica un flusso di potassio verso l'esterno e il sistema ritorna progressivamente allo stato di riposo iniziale.

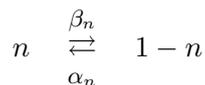
Nel modello di Hodgkin e Huxley la 'potassium current' è descritta dalla relazione

$$I_K = \bar{g}_K n^4 (V - E_K) \quad (2.36)$$

ove n , un numero adimensionato compreso tra 0 e 1, descrive lo stato di una 'fictional activation particle'. Più precisamente, n rappresenta la probabilità di trovare una activation particle nel suo 'open, o *permissive*, state' e $1 - n$ la probabilità di un 'close, o *non-permissive*, state', per il quale non vi è flusso di corrente.

L'equazione (2.36) stabilisce che affinché il canale sia aperto, quattro gating particles devono essere simultaneamente nei loro open states.²⁶

Se si suppone che per una singola particella possano esistere solo due stati e che la transizione da uno all'altro sia governata da una cinetica del primo ordine, si ha il seguente schema di reazione



ove la rate constant α_n (risp. β_n) (in unità 1/sec), dipendenti dal voltaggio, specificano quante transizioni avvengono tra il closed e l'open state (risp. dall'open al closed state).

²⁶La potenza quarta è stata scelta non per ragioni fisiologiche, ma per il fatto che è il più piccolo esponente che permette un accordo accettabile con i dati sperimentali. Questa osservazione sottolinea l'aspetto sostanzialmente *fenomenologico* del modello di Hodgkin e Huxley.

In corrispondenza si ha il modello matematico (2.32), che può essere scritto nella seguente maniera equivalente

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty} - n}{\tau_n} \quad \text{ove } \tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}, \quad n_{\infty} = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n} \quad (2.37)$$

ove $\tau_n(V)$ ha il significato di time constant e $n_{\infty}(V)$ corrisponde allo steady-state.

Il punto chiave del modello di Hodgkin e Huxley, come del resto la parte più impegnativa della loro ricerca, è stata la descrizione quantitativa della dipendenza delle rate constants dal voltaggio.

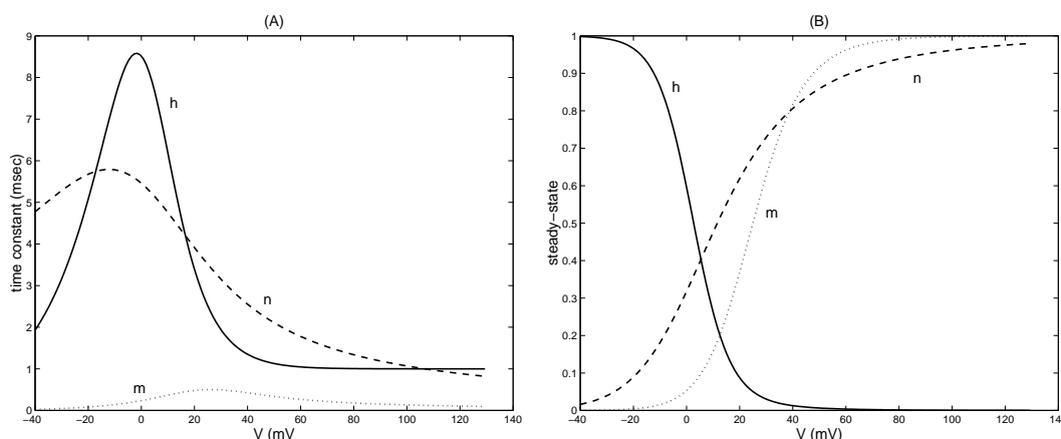


Figura 2.28: (A) time constant (msec); (B) steady state.

Esprimendo il potenziale di membrana V relativo al potenziale resting dell'assone in millivolt, si hanno le seguenti funzioni

$$\alpha_n(V) = \frac{10 - V}{100(e^{(10-V)/10} - 1)}, \quad \beta_n(V) = 0.125 e^{-V/80}$$

La corrispondente time constant $\tau_n(V)$ e lo steady-state sono rappresentati in Figura 2.28.

La dinamica della 'sodium conductance' è sostanzialmente più complessa. Per riuscire a descrivere il comportamento cinetico della corrente di sodio, Hodgkin e Huxley hanno postulato l'esistenza di una sodium activation particle m e di una *inactivation particle* h

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na})$$

Il comportamento temporale delle funzioni m e h , numeri adimensionati compresi tra 0 e 1, è descritto dalle equazioni differenziali (2.33) e (2.34).

Empiricamente, Hodgkin e Huxley hanno derivato per le rate constants le seguenti equazioni

$$\alpha_m(V) = \frac{25 - V}{10(e^{(25-V)/10} - 1)}, \quad \beta_m(V) = 4e^{-V/18}$$

$$\alpha_h(V) = 0.07 e^{-V/20}, \quad \beta_h(V) = \frac{1}{e^{(30-V)/10} + 1}$$

Le corrispondenti time constants e steady-state sono rappresentate in Figura 2.28.

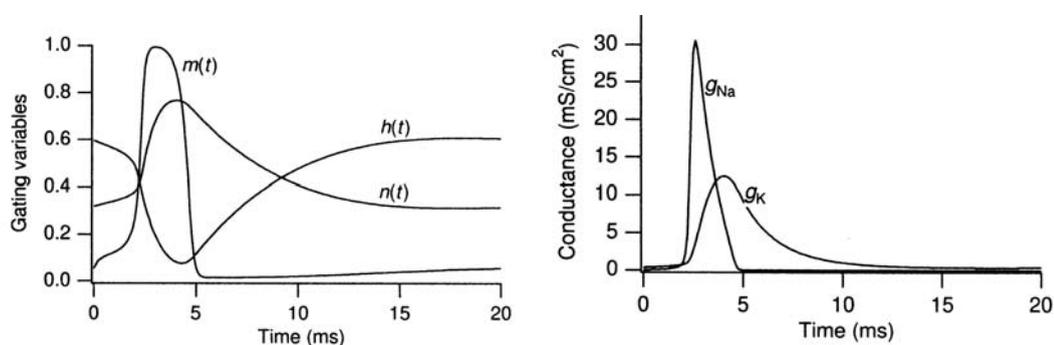


Figura 2.29: Le 'gating variables' m, n, h e le 'conductances' durante un potenziale d'azione.

La Figura 2.29, che rappresenta le 'gating variables' m, n, h e le 'conductances' durante un potenziale d'azione, fornisce la base matematica per l'interpretazione della Figura 2.28. In Figura 2.30 è rappresentata in maniera schematica la generazione e il movimento del potenziale d'azione.

Osservazione conclusiva

Concludiamo l'analisi del modello di Hodgkin e Huxley riprendendo da [659] le seguenti considerazioni.

The Hodgkin and Huxley 1952 model of action potential generation and propagation is the single most successful, quantitative model in neuroscience. At its heart is the depiction of the time- and voltage-dependent sodium and potassium conductances G_{Na} e G_K in terms of a number of gating particles. The state of G_{Na} is governed by three activation particles m and one inactivating particle h , while the fate of the potassium conductance is regulated by four activating particles n . The dynamics of these particles are governed by first-order differential equations with two voltage-dependent terms, the steady-state activation (or inactivation) and the time constant. The key feature of activating particles is that their amplitude increases with increasing depolarization, while the converse is true for inactivating particles. For rapid input to a patch of squid axonal membrane, spike initiation is exceeded whenever the net inward current becomes negative, that is when a particular voltage threshold V_{th} is exceeded.

Inclusion of the cable term leads to a four-dimensional system of coupled, nonlinear differential equations, with a wave solution that propagates at a constant velocity down the axon. This wave, the action potential, is due to the balance between dispersion and restoration caused by the voltage-dependent membrane. When injecting sustained currents into the axon, the equations predict two important aspects of the squid axon: the abrupt onset of sustained firing with a high spiking frequency and the very limited bandwidth of the firing frequency.

Hodgkin-Huxley's formalism continues to be used in all but a handful of today's quantitative models of nerve cell excitability, constituting a remarkable testimony to the brilliance of these researchers. It should be remembered that their model was formulated at a time when the existence of ionic channels, the binary, microscopic and stochastic elements underlying the continuous, macroscopic and deterministic ionic currents, was not known.

Naturalmente, quanto abbiamo analizzato in precedenza rappresenta una modestissima introduzione al problema della modellistica matematica nell'ambito delle neuroscienze, e più in generale nell'ambito dello studio dei *mezzi eccitabili*.

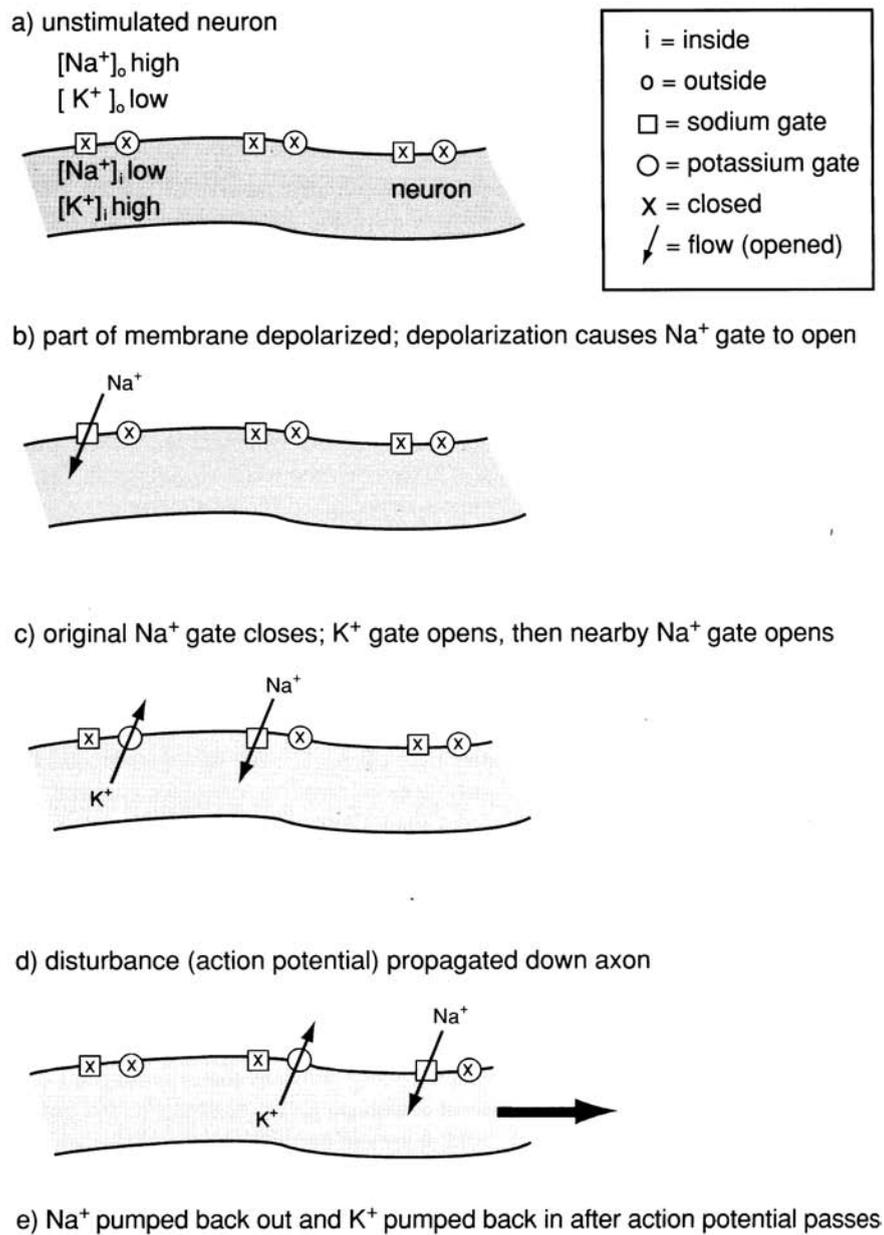


Figura 2.30: Generazione e movimento di un potenziale d'azione ([1181]).

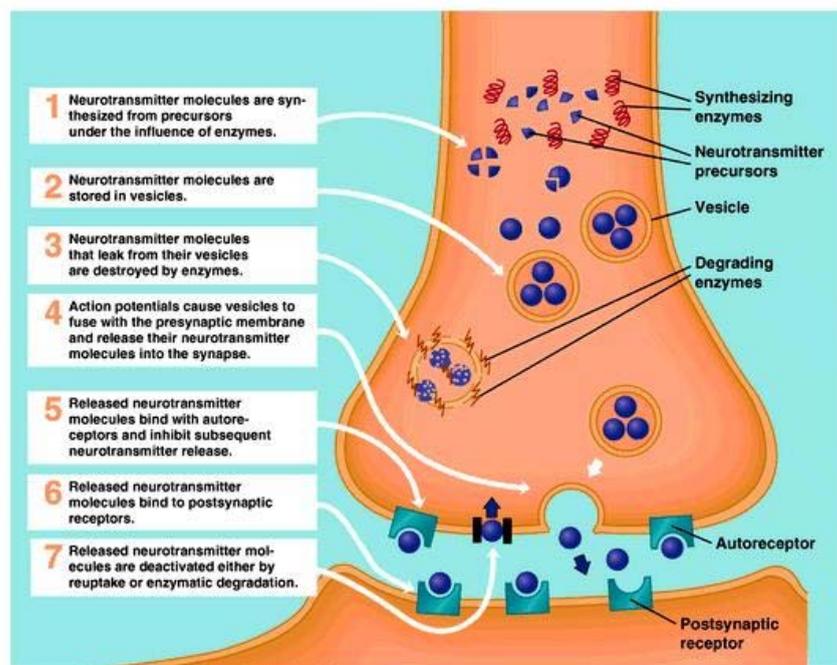


Figura 2.31: I diversi processi nella neurotransmitter action.

Tra le questioni non esaminate, e che presentano notevole interesse anche dal punto di vista matematico, segnaliamo con qualche commento introduttivo le seguenti

- il *problema delle sinapsi*, ossia delle connessioni interneuronali. Le terminazioni nervose sono paragonate a dei trasduttori biochimici che convertono l'energia elettrica in energia chimica. In linea generale questo processo di conversione comporta la sintesi dei trasmettitori, il loro immagazzinamento nei bottoni sinaptici, la loro liberazione da parte degli impulsi nervosi nella fessura sinaptica, la loro azione sulla membrana postsinaptica e la loro rimozione o la loro distruzione, catalizzata da enzimi concentrati nell'area attorno alle terminazioni. Gli eventi biochimici che si verificano a livello sinaptico sono molto più sensibili all'iposia e ai farmaci degli eventi che si verificano nelle fibre nervose (ad esempio, durante l'anestesia profonda, la trasmissione sinaptica è bloccata, mentre le lunghe fibre nervose conducono ancora gli impulsi).

Da [638]

At a chemical synapse (Fig. 2.17) the nerve axon and the postsynaptic cell are in close apposition, being separated by the synaptic cleft. When an action potential reaches the nerve terminal, it opens voltage-gated Ca^{2+} channels, leading to an influx of Ca^{2+} into the nerve terminal. Increased $[Ca^{2+}]$ causes the release of a chemical neurotransmitter, which diffuses across the synaptic cleft, binds to receptors on the postsynaptic cell, and initiates changes in its membrane potential. The neurotransmitter is then removed from the synaptic cleft by diffusion and hydrolysis. There are over 40 different types of synaptic transmitters, with differing effects on the postsynaptic membrane. ... The

loss of specific neurotransmitter corresponds to certain diseases. For example, Parkinson's disease results from widespread destruction of dopamine (a neurotransmitter)-secreting neurons in the basal ganglia.

Da [973]

The chemical synapse is so common in neural networks because it offers immense flexibility. Just as the biochemistry of DNA allows the storage and management of vast quantities of complex information, and the biochemistry of the immune system allows the body to cope with a bewildering array of foreign invaders, so the biochemistry of the neural system allows a wide range of complex stimuli, memories, and instructions to be processed in a subtle and controlled manner.

Dal punto di vista matematico si hanno interessanti problemi riguardanti la tecnica della omogeneizzazione per l'equazione di Poisson e della diffusione (cfr. [569]).

- la propagazione delle onde in più dimensioni. Da [638]

Not all cellular media can be viewed as one-dimensional cables, neither is all propagated activity one-dimensional. Tissues for which one-dimensional descriptions of cellular communication are inadequate include skeletal and cardiac tissue, the retina, and the cortex of the brain. To understand communication and signaling in these media requires more complicated mathematical analysis than for one-dimensional cables.

... Wave fronts in two- or three-dimensional media are not expected to be plane waves. They are typically initiated at a specific location, and so might be circular in shape. Additionally, the medium may be structurally inhomogeneous or have a nonsimple geometry, all of which introduce curvature into the wave front.

It is known that curvature plays an important role in the propagation of a wave front in an excitable medium. A physical explanation makes this clear. Suppose that a circular wave front is moving inward, so that the circle is collapsing. Because different parts of the front are working to excite the same points, we expect the region directly in front of the wave front to be excited more quickly than if the wave were exactly planar: Similarly, an expanding circular wave front should move more slowly than a plane wave because the efforts of the wave to excite its neighbors are more spread out, and excitation is slower than for a plane wave.

Uno strumento matematico importante per la descrizione quantitativa degli effetti della curvatura nella propagazione del fronte d'onda è rappresentato dalla cosiddetta *eikonal-curvature equation*.²⁷

In realtà, tale equazione ha una lunga storia anche in altri campi scientifici, ad esempio per lo studio dell'accrescimento di un cristallo ([171]), la propagazione del fronte di una fiamma ([417]), la propagazione di un raggio luminoso ([126]). In ambito biologico, è stata usata in diversi contesti, dallo studio della propagazione del fronte d'onda in un 'excitable Belousov-Zhabotinsky reagent' ([403], [639] [858]), allo studio delle onde di calcio in *Xenopus* oocytes ([701], [606]) e allo studio della propagazione del segnale elettrico nel tessuto miocardico (cfr. successivo paragrafo) ([640], [234], [235], [236], [237]).

Per la derivazione e la discussione della eikonal-curvature equation, che rappresenta un campo di ricerca estremamente interessante sia dal punto di vista teorico che numerico, rinviamo

²⁷Da $\epsilon\kappa\omega\nu$: immagine. E' stata introdotta nel 1895 da H. Bruns.

alla bibliografia citata, e in particolare a [638]. Solo allo scopo di dare un'idea, ricorderemo qui brevemente una particolare forma dell'equazione (relativa a mezzi omogenei).

Indicata con $S(\mathbf{x}, t)$, con $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3$ e $t \geq 0$, la funzione indicatrice del fronte d'onda: se $S(\mathbf{x}, t) > 0$, il mezzo è attivato, mentre se $S(\mathbf{x}, t) < 0$, il mezzo è nello stato resting, si ha

$$\frac{\partial S}{\partial t} = |\nabla S| c_0 \sqrt{Dk} + D |\nabla S| \nabla \cdot \left(\frac{\nabla S}{|\nabla S|} \right) \quad (2.38)$$

ove ∇ rappresenta l'operatore gradiente nello spazio e D è il coefficiente di diffusione.

Se si trascura il termine di diffusione, si ha l'equazione

$$\frac{\partial S}{\partial t} = |\nabla S| c_0 \sqrt{Dk} \quad (2.39)$$

Se \mathbf{R} è una superficie di livello della funzione $S(\mathbf{x}, t)$ e se \mathbf{n} è il vettore normale alla superficie in un determinato punto, allora l'equazione precedente implica che la velocità normale della superficie \mathbf{R} , indicata con $\mathbf{R}_t \cdot \mathbf{n}$ soddisfa

$$\mathbf{R}_t \cdot \mathbf{n} = c_0 \sqrt{Dk}$$

In altre parole, il fronte si muove nella direzione normale \mathbf{n} con velocità $c = c_0 \sqrt{Dk}$.

Il termine diffusivo nell'equazione eiconale (2.38) è una correzione della curvatura, in quanto il termine $\nabla \cdot \left(\frac{\nabla S}{|\nabla S|} \right)$ è due volte la curvatura media (nello spazio tridimensionale) o la curvatura (nello spazio a due dimensioni) delle superfici di livello di S .

Tale 'correzione della curvatura' è importante per motivi fisici e di stabilità (per prevenire la formazione di singolarità).

Per l'estensione dell'equazione al caso di mezzi anisotropi (come nel caso delle fibre cardiache) si veda ad esempio [234].

- *cellule cardiache* Da [638]

Cardiac cells perform two functions in that they are both excitable and contractile. They are excitable, enabling action potentials to propagate, and the action potential causes the cells to contract, thereby enabling the pumping of blood. The electrical activity of the heart is initiated in a collection of cells known as the sinoatrial node (SA node) located just below the superior vena cava on the right atrium. The cells in the SA node are autonomous oscillators: its primary function is to provide a pacemaker signal for the rest of the heart. The action potential that is generated by the SA node is then propagated through the atria by the atrial cells.

The atria and ventricles are separated by a septum composed of nonexcitable cells, which normally acts as an insulator, or barrier to conduction, of action potentials. There is one pathway for the action potential to continue propagation and that is through another collection of cells, known as the atrioventricular node (AV node), located at the base of the atria.

Conduction through the AV node is quite slow, but when the action potential exits the AV node, it propagates through a specialized collection of fibers called the bundle of HIS, which is composed of Purkinje fibers.²⁸ The Purkinje fiber network spreads via tree-like branching into the left and right bundle branches throughout the interior of the ventricles, ending on the endocardial surface of the

²⁸Johannes Evangelista von Purkinje (1787–1869), fisiologo boemo.

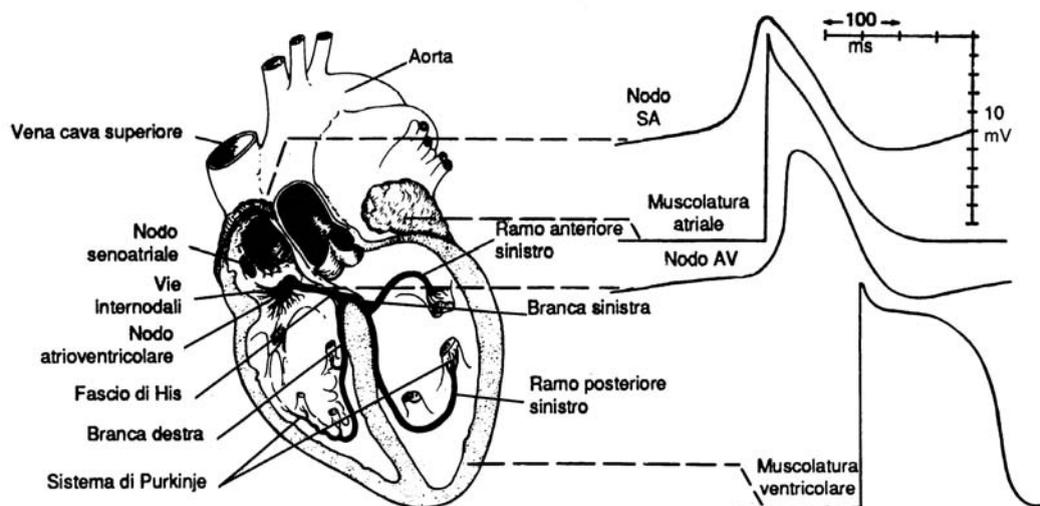


Figura 2.32: Sistema di conduzione del cuore. Potenziali d'azione intracellulari tipici dei nodi e della muscolatura atriale e ventricolare sono riportati sullo stesso asse dei tempi, ma con differenti punti zero sull'asse verticale ([435]).

ventricles. As action potentials emerge from the Purkinje fiber-muscle junctions, they activate the ventricular muscle and propagate through the ventricular wall outward to the epicardial surface (Fig. 2.32).

... in the heart there is one-dimensional wave propagation, for example, along a Purkinje fiber, and there is higher-dimensional propagation in the atrial and ventricular muscle.

Per comprendere l'attività elettrica delle cellule cardiache, ricordiamo alcune nozioni elementari di fisiologia del cuore.

Con riferimento alla Figura 2.33, il cuore è costituito da quattro sezioni distinte con funzioni di pompa: due *pompe di innesco*, gli *atri* (atria), e due *pompe di potenza*, i *ventricoli* (ventricles).

Il *ciclo cardiaco* è il periodo che intercorre tra la fine di una contrazione cardiaca e la fine di quella successiva. Ogni ciclo ha inizio con la generazione spontanea di un potenziale d'azione nel nodo seno-atriale (SA) e si propaga rapidamente attraverso entrambi gli atri e, successivamente, attraverso il nodo atrio-ventricolare (AV) e il fascio AV fino ai ventricoli. Per una caratteristica propria del sistema di conduzione atrio-ventricolare, vi è un ritardo di oltre 1/10 di secondo nella propagazione dell'impulso dagli atri ai ventricoli. Ne consegue che gli atri si contraggono in anticipo rispetto ai ventricoli, pompando perciò sangue in questi ultimi prima che si verifichi la sistole (contrazione) ventricolare. Pertanto gli atri funzionano come pompe di innesco per i ventricoli, mentre quest'ultimi costituiscono la principale potenza per la spinta del sangue lungo il sistema vascolare.

Uno dei primi modelli per descrivere il potenziale d'azione di una cellula cardiaca è stato proposto da Noble (1962, [845]) per le Purkinje fiber cells.²⁹ Lo scopo del modello era

²⁹In realtà, l'uso dei modelli matematici per studiare l'attività elettrica del cuore ha una lunga storia. Il primo

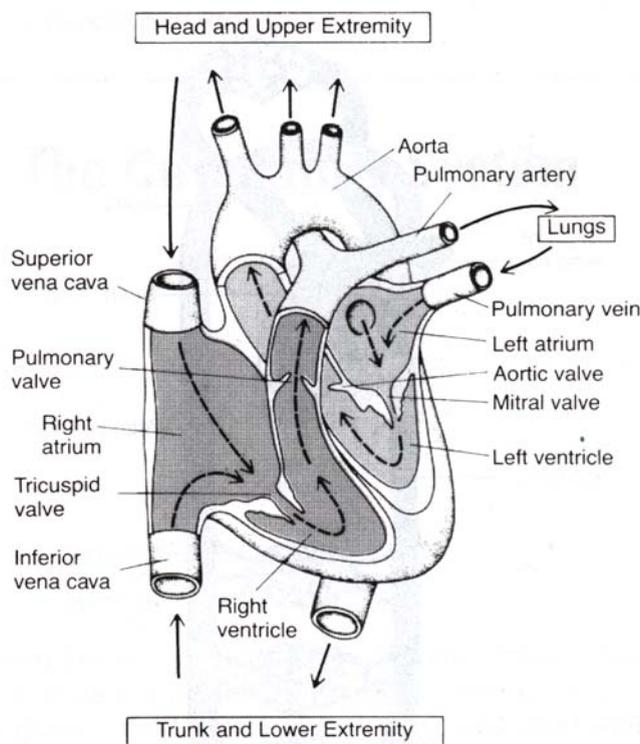


Figura 2.33: Diagramma schematico del cuore come una pompa ([500]).

sostanzialmente quello di mostrare come il potenziale d'azione di una Purkinje fiber cell, che è notevolmente diverso del potenziale d'azione di un squid axon, poteva essere descritto da un modello di tipo Hodgkin-Huxley. In realtà, anche se lo scopo venne ottenuto, la fisiologia alla base non era completamente corretta, anche perché non erano ancora noti i dati sperimentali relativi alle correnti ioniche.³⁰

Un modello 'più motivato' sotto l'aspetto biologico, e sempre relativo ad una Purkinje fiber cell, è stato presentato nel 1975 ed è noto come *MNT model* ([780]). Per un approfondimento di tale modello e dei modelli relativi alla descrizione del potenziale d'azione per le SA nodal cells (*YNI model*, [1179]) e le ventricular cells (*Beeler-Reuter equations*, [87]) rinviamo ad esempio a [638].

- *modelli a due variabili*. Sono state introdotte diverse varianti del modello di Hodgkin e modello, proposto da Van der Pol (1928, [1102]) rappresentava il ritmo cardiaco attraverso il comportamento di un circuito elettrico contenente un elemento non lineare (una 'triode valve' la cui resistenza dipende dalla corrente applicata). Matematicamente, il circuito è descritto dall'equazione differenziale

$$\ddot{u} - k(1 - u^2)\dot{u} + u = 0 \quad (k > 0)$$

In effetti, il modello di FitzHugh-Nagumo è una generalizzazione del modello di Van der Pol.

³⁰La tecnica voltage-clamp venne applicata con successo alla membrana cardiaca solo dopo il 1964. Il fatto che il modello descrivesse adeguatamente il potenziale d'azione, pur essendo basato su ipotesi biologiche non completamente corrette, sottolinea l'aspetto sostanzialmente fenomenologico del modello.

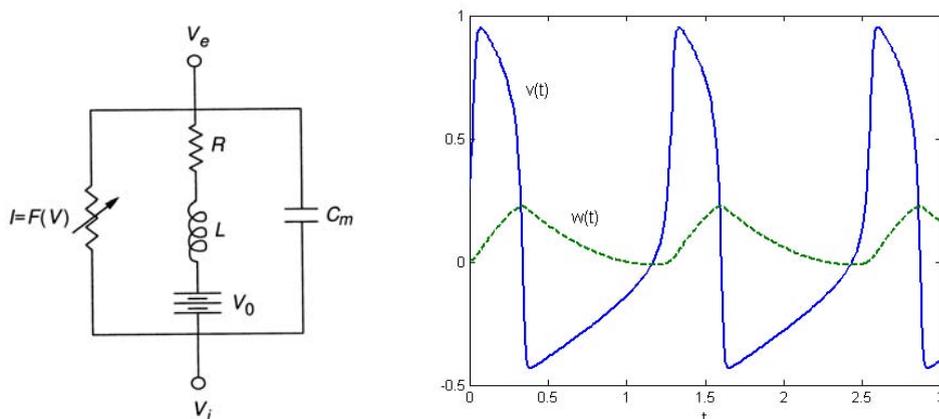


Figura 2.34: Diagramma del circuito relativo alle equazioni di FitzHugh-Nagumo e soluzioni di un sistema FitzHugh-Nagumo con $f(v, w) = v(v + 0.1)(1 - v) - w$, $g(v, w) = v - 0.5w$, $\epsilon = 0.01$.

Huxley. La motivazione comune è quella di semplificare il modello mantenendo la maggior parte delle caratteristiche qualitative. Una di tali varianti è nota come *FitzHugh-Nagumo model* ([395]), che può essere derivata a partire da un modello semplificato della membrana cellulare (cfr. Figura 2.34). Il numero delle variabili si riduce a due: una variabile ‘fast’ (v , *excitation variable*) e una ‘slow’ (w , *recovery variable*) e il modello ha la forma

$$\begin{aligned}\epsilon \frac{dv}{dt} &= f(v, w) + I \\ \frac{dw}{dt} &= g(v, w)\end{aligned}$$

ove ϵ è una quantità dipendente da R, C_m, L e f e g sono opportune funzioni la cui scelta corrisponde a differenti varianti del modello (cfr. ad esempio [638] per un’ampia panoramica e un’opportuna discussione). In Figura 2.34 sono rappresentate le funzioni v e w per una scelta particolare delle funzioni f e g .

- (*bursting electrical activity, resonance*). Da [294]

*Neurons process information in a highly nonlinear manner, by generating action potentials organized either in regular discharges (fast repetitive firing) or in bursts, which can occur repetitively when they are sustained by slow membrane potential oscillations. Moreover, some neurons respond better to a preferential input frequency, a property called *emphresonance*. Oscillations, bursting, and resonance have been related to synchronization of neuronal activity and to the emergence of brain rhythms.*

... This conclusion is supported by a mathematical model that provides a realistic reconstruction of granule cell electroresponsiveness.

Bursting and resonance in granule cells may play an important role in determining synchronization, rhythmicity, and learning in the cerebellum.

Da [774]

The pancreas plays a key role in homeostasis, the control of the body’s internal environment in which cells must operate. Although the classical view of homeostasis is based on steady-state notions, the

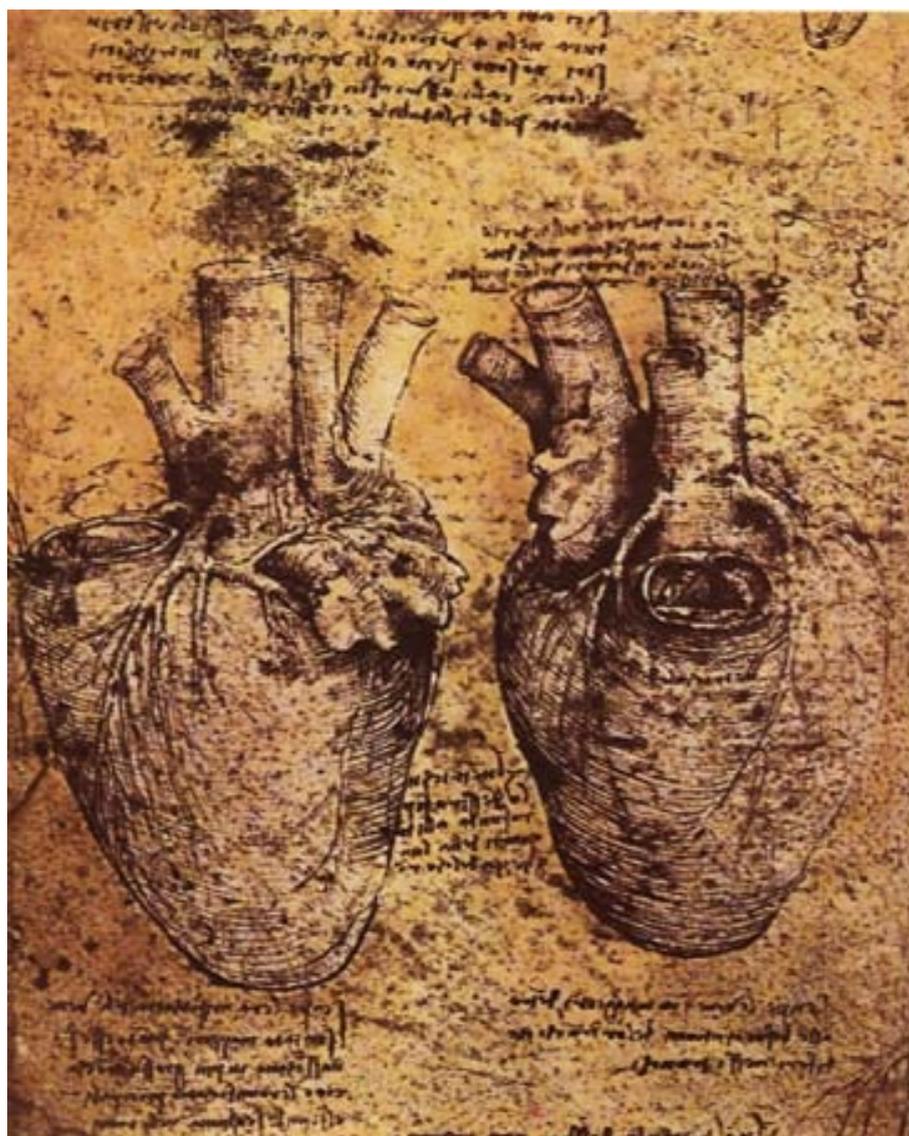


Figura 2.35: Studi anatomici di Leonardo.

release of insulin for metabolic regulation actually occurs in a rhythmic, pulsatile manner (period of 10 minutes or so), which appears to involve a hierarchy of oscillatory time scales. Release by cells in the islet (the functional unit of the pancreas) is correlated with their electrical activity, which exhibits a 5–10 second oscillation in response to glucose. Modeling, analogous to that for ionic currents in neurons, is helping to identify how cellular oscillations arise, how cells are synchronized, and what are possible glucose-sensing mechanisms ([950]). Further challenging questions have to do with coupling between electrical activity and release, and interactions among the million or so islets in the whole pancreas.

Per sottolineare l'importanza dello studio dell'‘electrical bursting’ nelle cellule del pancreas, ricordiamo che le β -cellule del ‘pancreatic islet’ (cfr. Figura 6.15), secernono, in risposta al glucosio, insulina, che controlla la quantità di glucosio in vari tessuti, come il muscolo e il fegato. Quando il livello di glucosio diminuisce, si arresta la produzione di insulina, e i tessuti incominciano ad usare la loro energia immagazzinata. Una interruzione di tale sistema di controllo porta al diabete. Un'ipotesi comunemente accettata è che l'‘electrical bursting’ giochi un ruolo importante (anche se non esclusivo) nel rilascio di insulina.

- *synaptic plasticity.* Da [659] (Ch. 13), a cui rinviamo per un opportuno approfondimento

Behavioral plasticity or adaptation is critical to an organism's survival. Adaptation in the nervous system occurs at every level, from ion channels and synapses, to single neurons and whole networks. It operates in many different forms and on many time scales (from milliseconds to days and even longer). Retinal adaptation, for example, permits us to adjust within minutes to changes of over eight orders of magnitude of brightness, from the dark of a moonless night to high noon. High-level memory—the storage and recognition of a person's face for example—can also be seen as a specialized form of adaptation. The ubiquity of adaptation in the nervous system is a radical but often underappreciated difference between brains and computers.

... For over a century, the leading hypothesis among both theoreticians and experimentalists has been that synaptic plasticity underlies most long-term behavioral plasticity. It has nevertheless been extremely difficult to establish a direct link between behavioral plasticity, and its biophysical substrate, in part because most biophysical research is conducted with in vitro preparations in which a slice of the brain is removed from the organism, while behavior is best studied in the intact animal. ... the notion that synaptic plasticity is the primary substrate of long-term learning and memory must be at present be viewed as our most plausible hypothesis. The role of non-synaptic plasticity in behavior has been much less investigated.
- *dinamica del calcio.* Il calcio ha un'importanza critica in numerose funzioni cellulari, ad esempio: *muscle mechanics* (vedi paragrafo relativo alla contrazione muscolare), *cardiac electrophysiology*, *bursting oscillations*, *hair cells*, *adaptation in photoreceptors*. E' evidente, quindi, che il meccanismo mediante il quale una cellula controllo la propria concentrazione di Ca^{2+} è di fondamentale interesse nella fisiologia della cellula.

I diversi meccanismi di controllo della concentrazione di Ca^{2+} , che operano a diversi livelli, hanno l'obiettivo di assicurare che tale concentrazione sia sufficiente per eseguire le necessarie funzioni, ma non al di sopra di una determinata soglia, in quanto una concentrazione troppo elevata potrebbe avere effetti tossici. Ad esempio, ricordando che il calcio causa la contrazione delle cellule muscolari, una mancata rimozione del calcio può mantenere una cellula muscolare in uno stato di tensione costante (come nella situazione di ‘rigor mortis’).

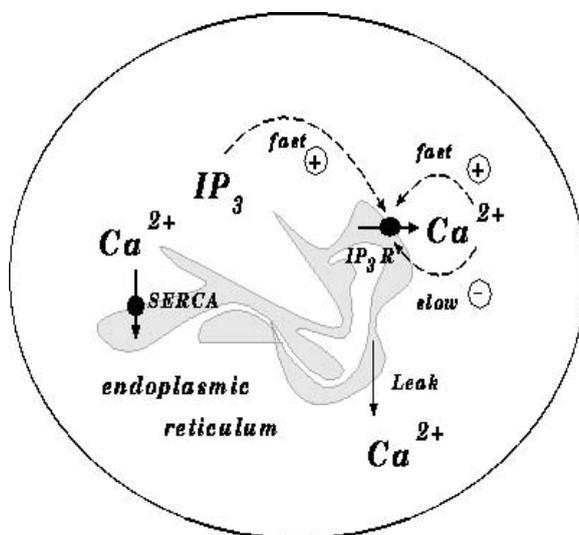


Figura 2.36: Diagramma schematico del flusso di Ca^{2+} tra l'endoplasmic reticulum (ER, rappresentato dalla zona irregolare di colore grigio) e il cytosol (concentrazione intracellulare).

Nei vertebrati, la quantità maggiore di Ca^{2+} è immagazzinata nelle ossa, dalle quali può essere rilasciata a seguito di una stimolazione ormonale per mantenere una concentrazione extracellulare di Ca^{2+} di circa 1 mM, e quella intracellulare di circa $0.1 \mu\text{M}$. Dal momento che la concentrazione interna è molto più bassa di quella esterna, vi è un elevato gradiente tra l'esterno e l'interno. Questo fatto favorisce, naturalmente, un rapido innalzamento della concentrazione quando vengono aperti i canali Ca^{2+} , ma ha lo svantaggio di richiedere, in condizioni normali, una sufficiente energia per mantenere la concentrazione intracellulare (cytosolic Ca^{2+}) a livello basso. Si comprende quindi che i meccanismi di controllo della concentrazione Ca^{2+} che le cellule 'hanno messo a punto' devono essere particolarmente raffinati.

In Figura 2.36 sono rappresentati in maniera schematica tre flussi: la 'SERCA pump' che pompa il Ca^{2+} dal cytosol in ER, un 'small leak' da ER nel cytosol, e un 'much larger flux' da ER nel cytosol che ha luogo quando il canale IP_3 (inositoltrifosfato) receptor/calcium si apre.

Per una descrizione di tali meccanismi, oltre che ai vari trattati di fisiologia, rinviamo in particolare a [638], ove è possibile trovare una panoramica delle varie proposte di modelli matematici. Alcuni di tali modelli si presentano come 'generalizzazioni' del modello di FitzHugh-Nagumo. In effetti, molti tipi di cellule manifestano comportamenti oscillatori nel Ca^{2+} intracellulare (con periodi che vanno da pochi secondi a più di un minuto) in risposta ad 'agonists' quali particolari ormoni e neurotrasmettitori. Spesso, le oscillazioni non avvengono in maniera uniforme attraverso la cellula, ma sono organizzati in 'repetitive intracellular waves'. Dal punto di vista matematico tali waves possono essere descritti da sistemi di equazioni reazione-diffusione.

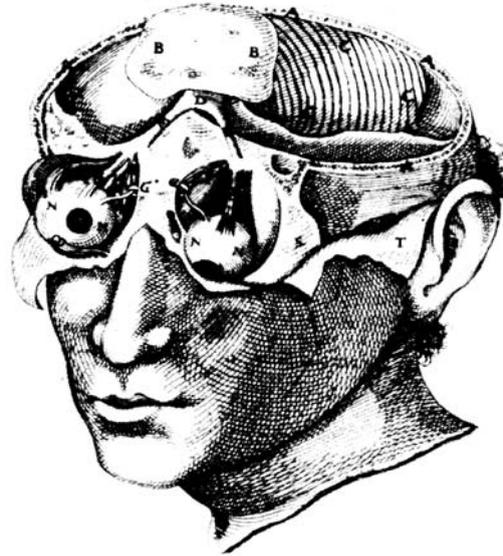
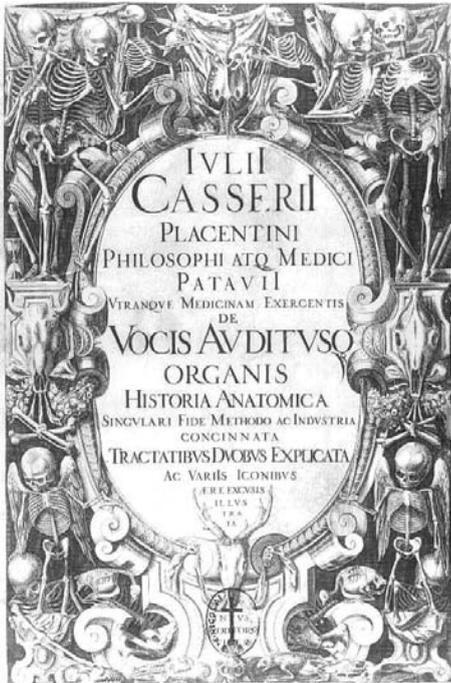


Figura 2.37: Giulio Casserio 1561–1616.

2.3 Sistema visivo

L'occhio è un complesso organo di senso,³¹ derivato per evoluzione dalle macchie fotosensibili sulla superficie degli invertebrati. Nel suo interno, e quindi ben protetti dal suo involucro, si trovano uno *strato di recettori*, un *sistema di lenti* e un *sistema di neuroni* per la conduzione degli impulsi dai recettori al cervello.

In maniera schematica, e con riferimento ai vertebrati, la luce entrando nell'occhio attraverso la lente è 'captata' da pigmenti fotosensitivi nei fotoricettori (*cones*, coni e *rods*, bastoncelli), convertita in un segnale elettrico ('signal transduction') e trasmessa attraverso le strutture della retina (*ganglions cells*, cellule gangliari) al nervo ottico, e da qui alla corteccia visiva (visual cortex) del cervello.

Ad ogni stadio, il segnale passa attraverso un sistema elaborato di controlli feedback, di natura biochimica e neuronale, il cui meccanismo di funzionamento è in larga parte ancora da chiarire.

Un altro meccanismo estremamente sofisticato di controllo feedback, basato su fattori meccanici, biochimici e neurologici, assicura la stabilità e la regolazione della pressione intraoculare, che sono essenziali per il mantenimento della funzione visiva e per il nutrimento dei vari tessuti.

Il sistema visivo è stato studiato a diversi livelli, a partire dalla biochimica dei fotopigmenti, alla elettrofisiologia cellulare delle singole cellule retinali, ai cammini neuronali responsabili dell'elaborazione delle immagini, alla struttura macroscopica della corteccia visiva, alla dinamica dell'occhio (con particolare riguardo alle variazioni della pressione intraoculare).

³¹Lo studio dell'occhio umano è affascinante come quello di una stella', H. Von Helmholtz (1821–1824).

In questo paragrafo analizzeremo alcune di tali problematiche, al solito scopo di evidenziare i possibili contributi dello strumento matematico.

Per un approfondimento, rinviamo in particolare a [638], [838], [114], [686], [1037], [10], [link 58](#), e per gli aspetti dinamici a [238].

2.3.1 Elementi di anatomia

Con riferimento alle Figure illustrative 2.38, 2.39, ricordiamo alcune nozioni di base di anatomia e fisiologia relative al sistema visivo. Per un approfondimento si veda ad esempio [435], [500], [links 59, 55](#). La *sclera*, strato protettivo esterno del globo oculare, si modifica anteriormente

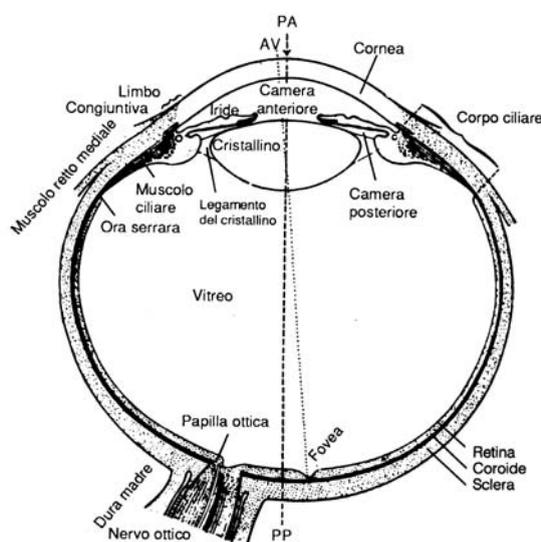


Figura 2.38: Sezione orizzontale dell'occhio destro. PA = polo anteriore; PP = polo posteriore; AV = asse visivo. ([435])

a formare la *cornea* trasparente, attraverso la quale entrano i raggi luminosi. All'interno della sclera, si trova la *coroide*, strato pigmentato ricco di vasi sanguigni per la nutrizione delle strutture oculari. I due terzi posteriori della coroide sono rivestiti dalla *retina*, tessuto nervoso contenente le cellule recettrici.

La lente, o *cristallino* (*lens*) è una struttura trasparente, di natura elastica, tenuta in situ da un legamento sospensore, di forma circolare (detto *zonula*) che si attacca al *corpo ciliare* (ciliary body, bordo anteriore, ispessito, della coroide).

Il corpo ciliare, contenente fibre muscolari circolari e fibre muscolari longitudinali (*muscolo ciliare*), quest'ultime attaccate anteriormente alla giunzione sclerocorneale, è alla base del processo di *accomodazione* (accommodation), mediante il quale viene modificata la curvatura della lente al fine di mettere a fuoco sulla retina i raggi luminosi.³²

³²In maniera schematica, quando si guarda un oggetto vicino, si ha la contrazione del muscolo ciliare, con conseguente riduzione del diametro del corpo ciliare e rilasciamento del legamento della lente. Per elasticità, la lente assume allora una forma più convessa, con variazione aumento del potere rifrangente. Quello ora descritto è il procedimento di 'messa a fuoco' utilizzato nei mammiferi. Per curiosità, ricordiamo che in natura possono essere utilizzate procedure alternative. Ad esempio, nei pesci ossei la messa a fuoco viene ottenuta aumentando

Davanti alla lente vi è l'*iride* (iris), opaca e pigmentata, che contiene fibre muscolari circolari, che restringono e radiali, che dilatano la *pupilla*. La funzione principale dell'iride è quella di controllare (attraverso il meccanismo noto come *riflesso pupillare alla luce*) la quantità di luce che viene trasmessa alla retina.³³ Lo spazio compreso tra il cristallino e la retina è riempito

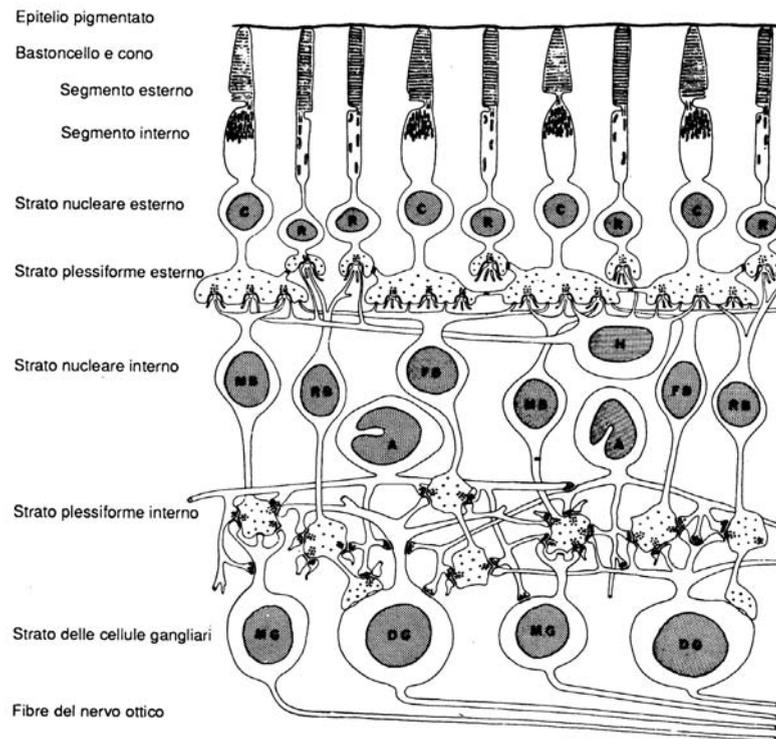


Figura 2.39: Componenti nervose della retina. C, cono; R, bastoncello; MB, RB, e FB cellule bipolari: nane, dei bastoncelli, piatte; DG e MG, cellule gangliari: diffuse e nane; H, cellule orizzontali; A, cellule amacrine. ([435])

principalmente da una sostanza gelatinosa incolore detta *vitreo* (vitreous body, umor vitreo). L'*umor acqueo* (aqueous humor), un liquido trasparente (98.1% acqua), viene prodotto nel corpo ciliare per diffusione e trasporto attivo e fluisce attraverso la pupilla andando a riempire la camera anteriore dell'occhio. Assolve a diverse funzioni; in particolare soddisfa alle richieste di ossigeno per il metabolismo della lente e di una porzione della cornea, entrambe prive di vasi sanguigni. Normalmente, l'umor acqueo viene riassorbito attraverso una rete di trabecole nel *canale di Schlemm*,³⁴ un canale venoso situato a livello della giunzione tra l'iride e la cornea, e il bilancio tra formazione e drenaggio mantiene ad un livello costante (circa 15–20 mmHg

la lunghezza dell'occhio, e quindi la distanza fra la lente e la retina (analogamente a quanto effettuato in una macchina fotografica).

³³Nell'uomo il diametro della pupilla può ridursi sino a circa 1.5 mm ed aumentare sino a circa 8 mm. Dal momento che la quantità di luce che entra nell'occhio è proporzionale all'area della pupilla, e quindi al quadrato del diametro papillare, la quantità di luce che entra nell'occhio può variare di circa 30 volte.

³⁴Friedrich S. Schlemm (1795-1858) lo descrisse nel 1830; in effetti era già stato osservato nel 1778.

al di sopra della pressione dell'ambiente, uno dei più alti dei vari organi nel corpo) la pressione endoculare. Un malfunzionamento nel drenaggio, ad esempio una ostruzione del canale di Schlemm, può determinare un aumento della pressione endoculare (una patologia nota come *glaucoma*).

La *retina* (cfr. Figure 2.39, 2.40), una complessa struttura stratiforme che si estende anteriormente quasi fino al corpo ciliare, è alla base della trasduzione del segnale da luminoso a elettrico. Contiene i fotorecettori (*coni*, cones, e *bastoncelli*, rods) e 4 tipi di neuroni: *cellule bipolari*, *cellule gangliari*, *cellule orizzontali* e *cellule amacrine*.

Posteriormente, la retina presenta due formazioni molto importanti: la *papilla ottica*, o disco ottico (optic disk), e la *macula lutea*. La papilla ottica, punto di uscita del nervo ottico,

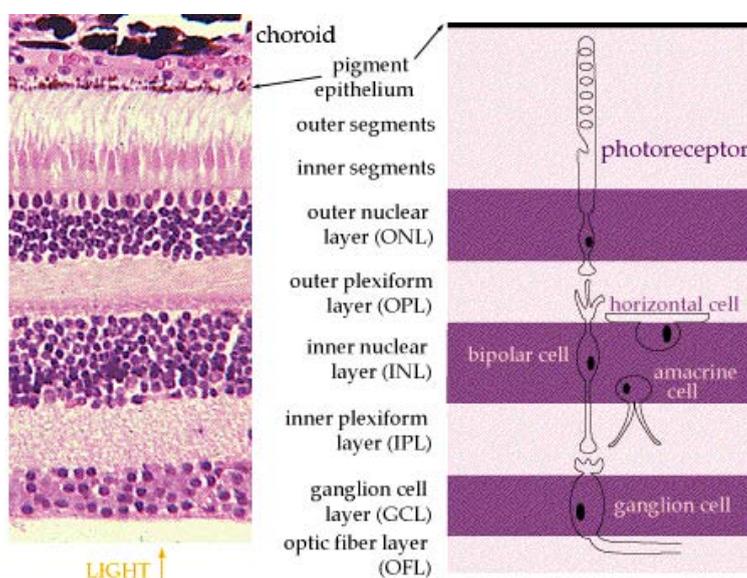


Figura 2.40: Schema della retina. ([link 59](#))

ossia il punto in cui la retina continua con il nervo ottico, è priva di fotorecettori. La macula lutea, con al centro la *fovea centrale*, è priva di bastoncelli, ma molto ricca di coni. La fovea, altamente sviluppata nell'uomo, è la regione di massima acuità visiva.³⁵

Dopo essere passata attraverso il sistema di lenti dell'occhio, e dopo aver attraversato l'umor vitreo, la luce entra nella retina dallo strato più interno; ossia, essa passa attraverso le cellule gangliari, lo strato plessiforme, lo strato granulare e le membrane limitanti prima di raggiungere, alla fine, lo strato dei coni e dei bastoncelli, che rappresentano gli elementi sensoriali della retina, cioè le cellule caratterizzate dalla proprietà di trasformare l'energia luminosa in impulsi nevosi. Si tratta di uno spessore di varie centinaia di micron.³⁶

³⁵Quando un oggetto attrae l'attenzione, gli occhi si dirigono in modo che i raggi luminosi provenienti dall'oggetto vadano a cadere sulla fovea.

³⁶Sottolineiamo la particolarità della retina. Di solito, come avviene ad esempio nell'olfatto, nell'udito e nel senso vestibolare, i recettori sono situati di fronte allo stimolo, cioè in posizione tale da essere subito stimolati. Nella retina, invece, i fotorecettori volgono, per così dire, le spalle allo stimolo; la luce deve passare attraverso diversi strati per arrivare ai fotorecettori ed essere poi assorbita dallo strato pigmentato. In effetti, una ragione

I coni e i bastoncelli sono disposti con l'asse maggiore perpendicolare alla superficie retinica. La cellula del bastoncello consta di due porzioni ben definite: una esterna, cilindrica e una interna (fibra del bastoncello) di diversa composizione chimica. Solo il segmento esterno del bastoncello contiene un pigmento di colore rossastro, la *porpora visiva* o *rodopsina*³⁷. Il cono è formato da una porzione piramidale, detta cono, e da un segmento interno o fibra del cono, variabile in spessore e in lunghezza secondo la parte della retina in cui è situato. Dal punto

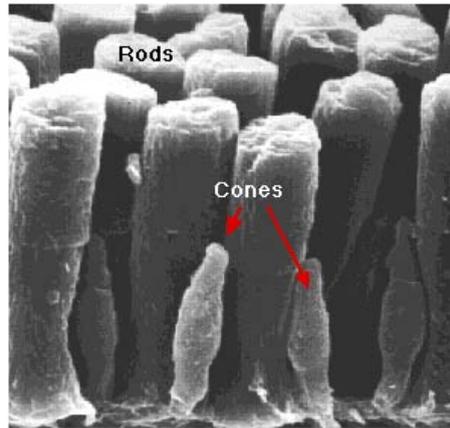


Figura 2.41: Immagine ottenuta mediante microscopio elettronico a scansione di rods (bastoncelli) e cones (coni) nella retina della 'tiger salamander'. ([link 54](#))

di vista funzionale i bastoncelli operano in condizioni di luce debole ('visione crepuscolare'), mentre i coni operano in condizioni di luce brillante e sono in grado di recepire i colori. I coni sono più numerosi nella parte centrale della retina e, oltre a dare la sensazione dei colori, permettono una visione più distinta. I bastoncelli sono invece più diffusi alla periferia della retina, e non sono sensibili ai colori, ma solo alla presenza di luce. Ad esempio, la marmotta, che è il mammifero con la vista più acuta, ha una retina in cui si trovano solo coni.

Nella retina vi sono circa 125 milioni di bastoncelli e 5.5 milioni di coni, mentre sono solo 900 mila le fibre nervose che escono dalla retina. Escludendo, ragionevolmente, che parte dell'informazione possa andare perduta, il rapporto tra input e output supporta l'ipotesi che la retina non sia una semplice superficie sensibile, ma un *organo complesso che esegue operazioni di analisi e di integrazione delle informazioni ottiche*.

In forma riassuntiva, nella retina esiste un pigmento, legato ai bastoncelli, che registra le immagini in bianco e nero o ne accenna solo il profilo quando il livello della luce è basso e altri pigmenti, legati ai coni, i quali apprezzano i colori distinguendone le varie tonalità e sfumature quando l'illuminazione aumenta fino ad un certo livello.

In condizioni di assenza di luce, i fotoricettori hanno un 'resting membrane potential' di circa -40 mV, e si 'iperpolarizzano' in risposta alla luce. Tale risposta è *graduata*, con più elevate iperpolarizzazioni in corrispondenza a stimoli di luce più alti. E' da sottolineare il fatto

funzionale per tale tipo di disposizione è ancora sconosciuta.

³⁷costituita da una proteina specifica, la *opsina*, e da un gruppo colorato, il *retinene*, molto simile alla vitamina A. Sotto l'azione della luce, la porpora sbiadisce, diventando prima color arancio e infine giallo pallido. Tali trasformazioni corrispondono alla trasformazione del retinene in un suo isomero (ossia un composto che pur avendo la stessa formula chimica ha una formula di struttura differente).

che questo comportamento è differente da quello dei tipici neuroni, nei quali, come descritto in precedenza (Neurofisiologia) il potenziale d'azione è una depolarizzazione ed è 'all-or-nothing'.

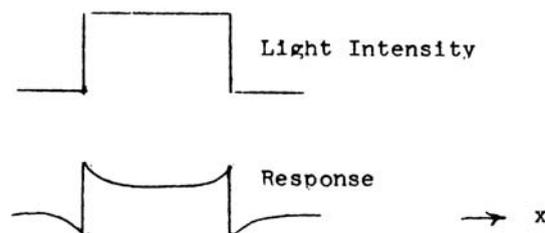


Figura 2.42: Illustrazione schematica dell'effetto di inibizione.

I fotoricettori realizzano connessioni sia con le cellule orizzontali che alle cellule bipolari. Ogni cellula orizzontale realizza connessioni con diversi fotoricettori (e, spesso, anche con cellule bipolari), e sono accoppiate ad altre cellule orizzontali mediante 'gap junctions'. In maniera decisamente semplificata, le cellule bipolari fanno da tramite (per la trasmissione dell'impulso) tra i fotoricettori e le cellule gangliari. Le cellule amacrine sono collegate solo alle cellule bipolari e alle cellule gangliari, ma la loro esatta funzione non è nota. Le cellule gangliari (che sparano ('fire') il potenziale d'azione, a differenza dei fotoricettori e delle cellule orizzontali) rappresentano lo stadio finale, di output, e formano il nervo ottico.

La breve introduzione precedente all'anatomia del sistema visivo ha evidenziato da un lato l'estrema complessità di tale sistema, e dall'altra i numerosi aspetti funzionali non ancora completamente compresi. Per un'indagine approfondita di tali aspetti e per una programmazione razionale di opportune osservazioni sperimentali, possono naturalmente essere di aiuto i modelli matematici. Nel seguito ne analizzeremo alcuni, dando la preferenza a quelli che dal punto di vista matematico presentano maggiore interesse. Per una più ampia panoramica, rinviamo a [638] e alla bibliografia ivi contenuta.

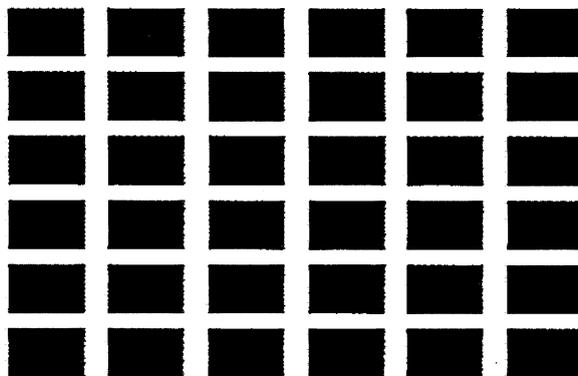


Figura 2.43: Hermann grid. Illustrazione del fenomeno della inibizione laterale.

2.3.2 Interazioni fra fotoricettori e cellule orizzontali

Le interazioni spaziali nella retina giocano un importante ruolo nella regolazione della risposta alla luce.

I fotoricettori e le cellule orizzontali formano strati di cellule attraverso i quali il loro potenziale può diffondersi lateralmente. L'output dei fotoricettori è diretto verso le cellule orizzontali, ma la risposta delle cellule orizzontali può pure influenzare i fotoricettori, formando un *controllo feedback* con interazioni spaziali. Tale fenomeno, nel quale la risposta è maggiore ai bordi del pattern (*Mach-bands*), è noto come *inibizione afferente* o *laterale* ed è illustrato in maniera schematica in Figura 2.42. Se si guarda con attenzione ad una delle intersezioni chiare nel test rappresentato in Figura 2.43, le rimanenti intersezioni sembrano avere un interno grigio o oscurato, e il centro della striscia bianca appare leggermente oscurato rispetto ai loro bordi. Un altro esempio dell'effetto inibitorio è mostrato in Figura 2.44; i due quadrati più piccoli hanno la stessa intensità di grigio, ma quello a sinistra sembra più scuro. In effetti, l'inibizione laterale è alla base della spiegazione di numerose 'illusioni ottiche' (cfr. ad esempio [link 61](#)). Un fenomeno simile, nel tempo, a quello dell'inibizione laterale nello spazio è il *self-inhibition*.



Figura 2.44: Illustrazione del fenomeno dell'inibizione laterale.

E' noto che l'occhio è più sensibile ad una 'flashing light', piuttosto che ad una 'steady light'. Quando un impulso di luce indipendente dallo spazio illumina l'intero occhio, la retina risponde con un segnale di grande ampiezza all'inizio, che successivamente diminuisce per raggiungere un plateau più basso. Similmente, al termine dell'impulso, l'off-transient è quasi l'immagine negativa dell'on-transient, con un large negative transient seguito da un ritorno ad un plateau. La risposta a transienti con adattamento in stati stazionari è il risultato di un 'inhibitory feedback', il self-inhibition appunto, che avviene a diversi livelli nella retina. Una illustrazione schematica è fornita in Figura 2.45. Tra i numerosi modelli proposti per analizzare il fenomeno della inibizione laterale, ne esamineremo in particolare due, uno di natura più qualitativa (cfr. [653], [892]), costruito originariamente come un modello per l'occhio del *limulus polyphemus* (un tipo particolare di granchio, *horseshoe crab*), ma di applicabilità più generale, e l'altro di natura più quantitativa (cfr. [668]).

Inibizione laterale: un modello qualitativo

Indichiamo con $E(\mathbf{x}, t)$ l'eccitazione, provocata da un raggio luminoso, su un recettore nella posizione spaziale \mathbf{x} e al tempo t , e $I(\mathbf{x}, t)$ l'inibizione del recettore provocata dallo strato di cellule orizzontali. La risposta del fotorecettore, ossia il cambiamento in frequenza degli

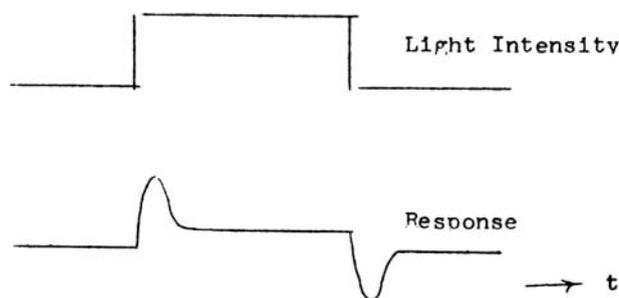


Figura 2.45: Illustrazione del fenomeno 'self-inhibition'.

impulsi nervosi su una fibra ottica con origine in \mathbf{x} è data da

$$R(\mathbf{x}, t) = E(\mathbf{x}, t) - I(\mathbf{x}, t) \quad (2.40)$$

L'eccitazione E causata da uno stimolo luminoso L diminuisce con una costante di decadimento

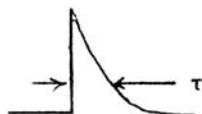


Figura 2.46: Risposta del fotorecettore ad un flash di luce.

che indichiamo con τ ; il comportamento in un punto a seguito di un flash di luce è rappresentato in Figura 2.46. Per esemplificare, un flash circolare di luce di raggio r può essere descritto dalla seguente funzione

$$L(x_1, x_2, t) = \delta(t) \begin{cases} 1, & x_1^2 + x_2^2 \leq r^2 \\ 0, & x_1^2 + x_2^2 > r^2 \end{cases}$$

ove $\delta(t)$ rappresenta la funzione di Dirac nel punto $t = 0$.

La dinamica di E può essere quindi descritta dalla seguente equazione

$$\tau \frac{\partial E}{\partial t} = L - E \quad (2.41)$$

La risposta R del recettore fornisce un input nello strato delle cellule inibitorie; indichiamo con λR l'intensità di tale input. Essendo, inoltre, le cellule inibitorie connesse lateralmente, l'effetto di inibizione si diffonde lateralmente in tutte le direzioni.³⁸ Infine, l'effetto decade con una costante di tempo che per normalizzazione poniamo uguale a 1. In definitiva, si ha la seguente equazione

$$\frac{\partial I}{\partial t} = \Delta I - I + \lambda R \quad (2.42)$$

³⁸ Although it is not at all clear that such diffusion of the inhibitory interaction actually occurs, the anatomical substrate for it is present in the horseshoe crab retina in the form of a plexus of interconnecting fibers, [892].

Le equazioni (2.40)–(2.42), soddisfatte in un dominio $\Omega \subset \mathbb{R}^n$, $n = 2, 3$ e corredate da opportune *condizioni iniziali* e ai *limiti* costituiscono un *modello matematico* per la descrizione del fenomeno dell'inibizione laterale.

Come esemplificazione, analizziamo il modello in due situazioni particolari.

Dinamica indipendente dallo spazio Se si assume che lo stimolo della luce sia spazialmente uniforme, allora la dipendenza dallo spazio 'può essere ignorata', e il modello si riduce ad un sistema di equazione differenziali ordinarie

$$\tau \frac{dE}{dt} = L - E \quad (2.43)$$

$$\frac{dI}{dt} + (\lambda + 1)I = \lambda E \quad (2.44)$$

Se L è la funzione unit step applicata al tempo $t = 0$ ($= 0$, per $t = 0$ e $= 1$, per $t > 0$), allora si ha (tenendo conto che $I(0) = E(0) = 0$)

$$R = E - I = \frac{1}{\lambda + 1} - \frac{k - 1}{k - \lambda - 1} e^{-kt} + \frac{\lambda k}{(k - \lambda - 1)(\lambda + 1)} e^{-(\lambda + 1)t}$$

ove $k = 1/\tau$. La risposta R del fotorecettore è rappresentata in Figura 2.47 (A) dalla quale si vede che la risposta ha un picco iniziale seguito da un decadimento ad un plateau.

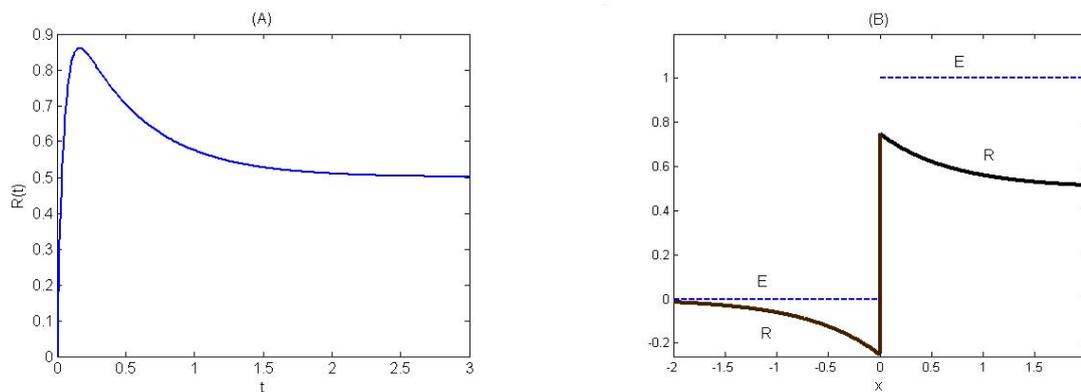


Figura 2.47: Soluzioni del modello (2.40)–(2.42) per $\lambda = 1$, $k = 20$. (A) Risposta nel caso di dinamica indipendente dallo spazio. (B) Risposta stazionaria.

Stato stazionario Se l'input è stazionario, il modello si riduce a

$$E = L, \quad \Delta I = (\lambda + 1)I - \lambda L$$

Supponiamo che vi sia un bordo nel pattern di luce, rappresentato da

$$L(x_1, x_2) = \begin{cases} 1, & x_1 > 0 \\ 0, & x_1 < 0 \end{cases}$$

Allora I è una funzione della sola x_1 ed è della forma

$$I = \begin{cases} \frac{\lambda}{\lambda+1} + Ae^{-(\lambda+1)^{1/2}x_1}, & x_1 > 0 \\ Be^{(\lambda+1)^{1/2}x_1}, & x_1 < 0 \end{cases}$$

La continuità di I e della sua derivata in $x_1 = 0$ fornisce le equazioni

$$\frac{\lambda}{\lambda+1} + A = B, \quad -A = B \Rightarrow B = \frac{1}{2} \frac{\lambda}{\lambda+1} = -A$$

e quindi

$$I = \begin{cases} \frac{\lambda}{\lambda+1} \left(1 - \frac{1}{2} e^{-x_1\sqrt{\lambda+1}}\right), & x_1 > 0 \\ \frac{\lambda}{\lambda+1} \frac{1}{2} e^{x_1\sqrt{\lambda+1}}, & x_1 < 0 \end{cases}$$

Le funzioni E e $R = E - I$ sono illustrate in Figura 2.47 (B), nella quale si vede che R mostra le ‘Mach bands’ al bordo dello stimolo luminoso.

Come utile esercizio, indichiamo lo studio della risposta R quando l’impulso luminoso ha la forma di un ‘traveling step’, ossia

$$L(x_1, x_2, t) = \begin{cases} 1, & x_1 + ct > 0 \\ 0, & x_1 + ct < 0 \end{cases}$$

Inibizione laterale: un modello quantitativo

Il modello introdotto in [668] descrive in maniera più dettagliata le interazioni tra i recettori e le cellule orizzontali e i parametri del modello sono determinati numericamente mediante una procedura di fitting a partire da dati sperimentali relativi alla retina del ‘catfish’. Il modello è rappresentato in maniera schematica in Figura 2.48. Nel modello si assume che i recettori

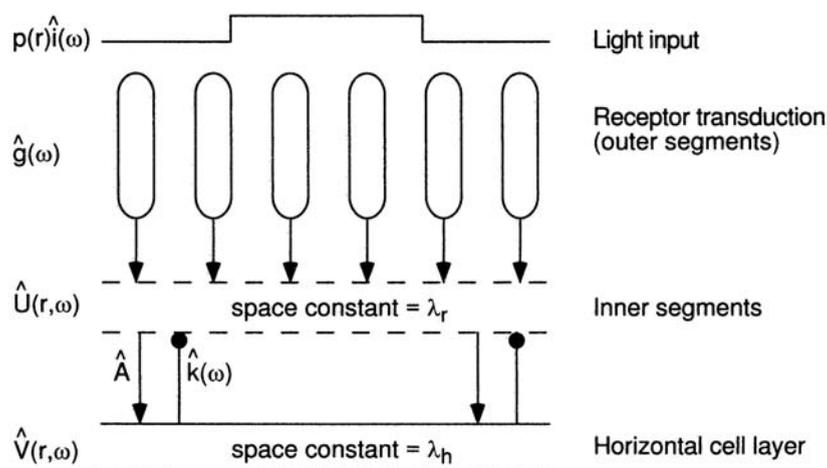


Figura 2.48: Illustrazione schematica del modello di inibizione laterale di Krausz e Naka, ([668]).

e le cellule orizzontali formino delle sheets continue, entro le quali il voltaggio si diffonde in

maniera continua, con coefficienti di diffusione differente per i due tipi di cellule. I recettori forniscono il segnale (feed forward) alle cellule orizzontali, con una transfer function \hat{A} , e le cellule orizzontali rinviano indietro (feed back) il segnale con transfer function \hat{k} . La risposta dei recettori è l'eccitazione dovuta alla luce meno quella dovuta al feedback delle cellule orizzontali.

Rinviando al lavoro [668] per un approfondimento, ci limiteremo ad introdurre un caso particolare del modello, ossia nell'ipotesi che il voltaggio si diffonda lateralmente nello strato delle cellule orizzontali, ma non in quello dei fotorecettori.

L'ipotesi di base del modello è che lo strato delle cellule orizzontali sia un continuo bidimensionale costituito da citoplasma, e la diffusione di corrente entro tale strato possa essere modellizzata mediante la 'passive cable equation' (cfr. paragrafo 2.2.3), con un termine sorgente che descrive l'input di corrente dallo strato dei fotorecettori. Se le variazioni di luce intorno al valor medio sono piccole, è ragionevole supporre che le correnti ioniche siano passive e che l'equazione che le descrive sia lineare. Si ha allora

$$\tau_h \frac{\partial V}{\partial t} + V = \lambda_h^2 \Delta V + R_h I_{ph} \quad (2.45)$$

ove τ_h è la 'membrane time constant', λ_h è la 'membrane space constant', R_h è la 'membrane resistivity', e I_{ph} è l'input di corrente dallo strato dei fotorecettori.

Per semplificare il modello, si assume che l'input di luce, e tutte le conseguenti risposte, siano radialmente simmetriche, ossia funzioni soltanto della distanza r dal centro dello stimolo. Inoltre, si suppone che l'input di luce sia della forma $I i(t) p(r)$, ossia modulato nel tempo dalla funzione $i(t)$ e nello spazio dalla funzione $p(r)$.

Con $\hat{U}(r, \omega)$ viene indicata la trasformata di Fourier del potenziale del recettore nella posizione r , e con $\hat{g}(\omega)$ la 'transfer function' degli strati lineari della fototrasduzione dei recettori. Pertanto, nel 'frequency domain' si ha

$$\hat{U} = I p(r) \hat{g}(\omega) \hat{i}(\omega) - \hat{k}(\omega) \hat{V} \quad (2.46)$$

U è influenzato da due termini, il primo dovuto all'eccitazione della luce, e il secondo dovuto all'inibitory feedback' a partire dalle cellule orizzontali, con transfer function $\hat{k}(\omega)$. Infine, se $\hat{A}(\omega)$ è la feedforward transfer function, posto $V = \hat{V} e^{i\omega t}$, si ottiene l'equazione

$$\lambda_h^2 \Delta \hat{V} - (1 + i\omega\tau_h) \hat{V} = -\hat{A}(\omega) \hat{U} \quad (2.47)$$

che, corredata da opportune condizioni ai limiti, rappresenta (con le semplificazioni introdotte) il modello di Krausz-Naka per la descrizione dell'inibizione laterale. Il modello è considerato un modello *quantitativo* per il fatto che, come già osservato in precedenza, i parametri sono determinati sulla base di dati sperimentali.³⁹

Terminiamo, segnalando come si modifica il modello nel caso in cui si suppone che il potenziale possa propagarsi, oltre che nello strato delle cellule orizzontali, anche nello strato dei recettori. Posto

$$\Phi = \frac{\hat{U}}{I \hat{g}(\omega) \hat{i}(\omega)}, \quad \Psi = \frac{\hat{V}}{I \hat{g}(\omega) \hat{i}(\omega) \hat{A}(\omega)}$$

³⁹Per curiosità, riportiamo da [668] i valori ottenuti in relazione a dati sperimentali relativi ai neuroni della retina di un catfish: $\lambda_h = 0.267$ mm, $\tau_h = 0$ ms (in realtà, un valore molto piccolo), $\hat{A} = 3.77$.

il modello è costituito dal seguente sistema di equazioni alle derivate parziali

$$\lambda_r^2 \Delta \Phi - (1 + i\omega\tau_r) \Phi - \hat{k}(\omega) \hat{A}(\omega) \Psi = -p(r) \quad (2.48)$$

$$\lambda_h^2 \Delta \Psi - (1 + i\omega\tau_h) \Psi = -\Phi \quad (2.49)$$

ove τ_r è la membrane time constant relativa allo strato dei recettori e λ_r è la relativa space constant.

2.3.3 Riflesso pupillare alla luce

Il controllo dell'apertura della pupilla, determinato da un bilancio tra un meccanismo di dilatazione e un meccanismo di restrizione⁴⁰, è uno dei vari modi con i quali l'occhio può adattarsi a vari livelli di intensità della luce (cfr. Figura 2.49).⁴¹ La variabile controllata dal riflesso

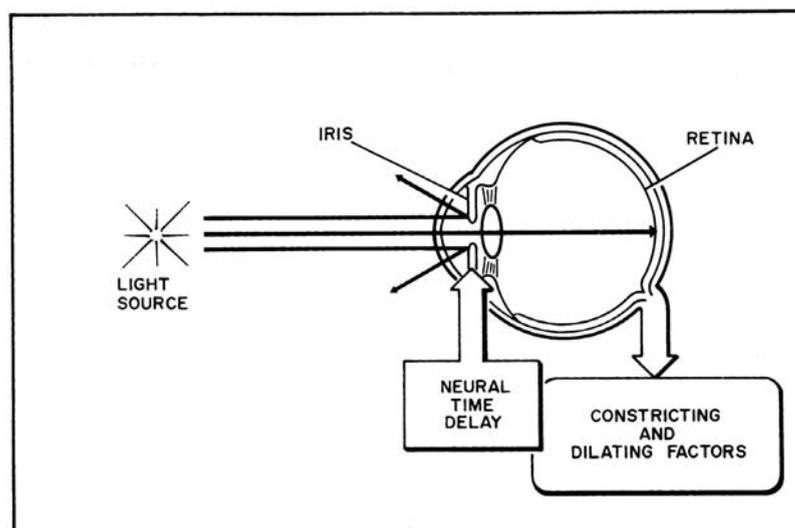


Figura 2.49: Schema semplificato del riflesso pupillare alla luce. [733].

pupillare alla luce (*pupil light reflex*, PLR) è il *retinal light flux*, Φ (lumens), che è uguale alla *illuminance*, I (lumens mm^{-2}), moltiplicata per l'area della pupilla, A (mm^2) (cfr. [1041])

$$\Phi = I A \quad (2.50)$$

⁴⁰ *Pupil constriction is caused by contraction of the circularly arranged pupillary constrictor muscle which is innervated by parasympathetic fibers. The motor nucleus for this muscle is the Edinger-Westphal nucleus located in the oculomotor complex in the midbrain. There are two main neural mechanisms for pupil dilation: (1) a mechanism which involves contraction of the radially arranged pupillary dilator muscle innervated by sympathetic fibers (traditionally referred to as 'active' reflex dilation); (2) a mechanism which operates by inhibition of the activity of the Edinger-Westphal nucleus (traditionally referred to as 'passive' reflex dilation). [733].*

⁴¹ *From a physiological point of view the pupil-light reflex has only a very modest influence on visual acuity and the total retinal light flux. Its importance is twofold. First, examination of the response of the pupil to light provides the neurologist with an invaluable bedside tool for assessing, for example, the integrity of neural pathways which pass close to regions of the brainstem which regulate consciousness. Second, this reflex can be readily monitored and manipulated using noninvasive techniques. Consequently, biomedical engineers have extensively studied this reflex as an example of a biological servomechanism. [808].*

Quando la luce arriva alla retina, la pupilla si restringe, con conseguente diminuzione di Φ . Comunque, vi è un tempo di latenza di $\approx 180\text{--}400$ ms tra un cambiamento nella luce e il rilevamento di cambiamenti nell'apertura della pupilla. L'origine di tale ritardo, che è molto più lungo di quanto si potrebbe prevedere sulla base dei tempi di conduzione nelle cellule nervose, è ancora sostanzialmente oggetto di ricerca.

La combinazione tra feedback negativo e l'effetto di ritardo può portare a oscillazioni nell'ampiezza della pupilla, con conseguente sensazione di una variazione ritmica dell'intensità luminosa.⁴²

Nel seguito esamineremo brevemente un modello matematico, proposto in [733] e basato su un'equazione differenziale con un termine di ritardo, in grado di riprodurre tale comportamento ciclico. Tale modello è anche interessante da un punto di vista più generale in quanto (cfr. [808]) rappresenta un paradigma per i *nonlinear delayed feedback control systems*; tra i vari contesti fisiologici in cui tali sistemi hanno interesse segnaliamo in particolare il sistema respiratorio e il sistema cardiaco.

Il retinal light flux Φ è trasformato, dopo un *time delay* τ_r , in un potenziale d'azione nervoso che si muove lungo il nervo ottico.

Seguendo il modello proposto in [733], si suppone che la relazione tra la frequenza dei potenziali d'azione generati $N(t)$ (*number of action potential per unit time*) e Φ sia descritta dalla relazione

$$N(t) = \eta F \left(\ln \left[\frac{\Phi(t - \tau_r)}{\bar{\Phi}} \right] \right) \quad (2.51)$$

ove F è la parte positiva, ossia $F(x) = x$ per $x \geq 0$ e $F(x) = 0$ per $x < 0$, $\bar{\Phi}$ è un valore soglia (sotto il quale non vi è risposta) e η è una rate constant.⁴³

I potenziali d'azione sono utilizzati dal midbrain nuclei, dopo un ulteriore *time delay* τ_t , per produrre un segnale nervoso d'uscita $E(t)$. Tale segnale esce dal midbrain lungo le 'preganglionic parasympathetic nerve fibers' per terminare nel 'ciliary ganglion' dove il 'pupillary sphincter' è innervato. In maniera schematica, il risultato è la generazione di un potenziale d'azione nel muscolo con conseguente contrazione. Si suppone che tutti questi eventi richiedano un ulteriore tempo τ_m .

La relazione tra l'attività muscolare dell'iride, descritta dalla variabile x , e i potenziali $E(t)$ non è nota. Come modello descrittivo (black-box) si assume la seguente relazione differenziale⁴⁴

$$\frac{dx}{dt} + \alpha x = E(t)$$

ove

$$E(t) = \gamma F \left(\ln \left[\frac{\Phi(t - \tau)}{\bar{\Phi}} \right] \right)$$

e $\tau = \tau_r + \tau_t + \tau_m$ è il ritardo totale nel sistema e γ è una rate constant.

⁴²These oscillations were first observed by a British army officer, Major Stern, who noticed that pupil cycling could be induced by carefully focusing a narrow beam of light at the pupillary margin. Initially, the retina is exposed to light, causing the pupil to constrict, but this causes the iris to block the light from reaching the retina, so that the pupil subsequently dilates, reexposing the retina to light, and so on indefinitely. [638].

⁴³L'effetto della compressione logaritmica nella relazione (2.51) è nota come *Weber-Fechner law*.

⁴⁴The justification for the first order approximation is the success that the subsequent model has in predicting the experimentally observed oscillations in pupil area. [808].

Per completare il modello è necessaria un'ipotesi sulla relazione tra l'attività x del muscolo dell'iride e l'area A della pupilla, ossia definire una funzione: $A = f(x)$. Come esemplificazione, si può utilizzare la seguente relazione (nota come equazione di Hill) (cfr. Figura 2.50)

$$A = f(x) = \Lambda' + \frac{\Lambda \theta^n}{\theta^n + x^n}$$

con $\Lambda', \Lambda, \theta, n$ parametri da fittare.

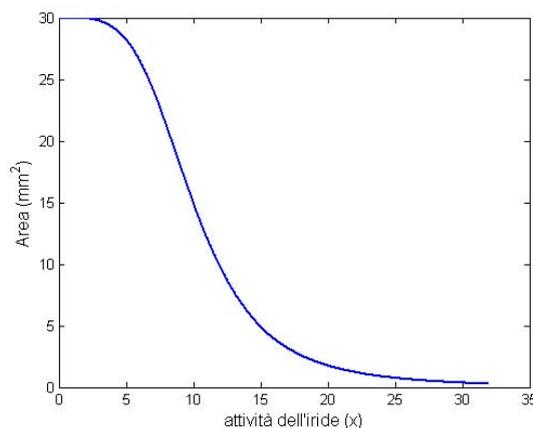


Figura 2.50: Grafico della funzione di Hill, per $\Lambda = 30 \text{ mm}^2$, $\Lambda' = 0 \text{ mm}^2$, $\theta = 10 \text{ mm}^2$, $n = 4$.

In conclusione, l'attività del muscolo dell'iride è descritta dalla seguente equazione

$$\boxed{\frac{dx}{dt} + \alpha x = \gamma F \left(\ln \left[\frac{I(t - \tau) f(x(t - \tau))}{\Phi} \right] \right)} \quad (2.52)$$

che, invertendo la funzione $A = f(x)$ può essere scritta in maniera equivalente in termini della variabile incognita A .

Il modello matematico, che si completa assegnando le condizioni iniziali per $I(t)$ e $A(t)$ nell'intervallo $t \in (-\tau, 0)$, è un *problema a valori iniziali per un'equazione differenziale con ritardo*.

Per un'introduzione allo studio analitico e numerico di tali tipi di problemi rinviamo ad esempio a [240].

Come risultato importante (cfr. [240] per esempi più semplici), è possibile mostrare che per valori particolari del ritardo la soluzione del problema ha un comportamento di carattere *oscillatorio*. Il modello è quindi in grado di riprodurre il fenomeno, osservato sperimentalmente, delle oscillazioni della grandezza della pupilla in corrispondenza ad uno stimolo di luce costante.

Per le numerose estensioni del modello esaminato in precedenza, si vedano in particolare [141], [809].

2.3.4 Dinamica dell'occhio umano

Dal punto di vista clinico, una delle maggiori motivazioni per lo studio degli aspetti meccanici dell'occhio, è il tentativo di comprendere i complessi meccanismi che sono alla base della

patologia nota come *glaucoma*. In maniera schematica, tale patologia è caratterizzata da un aumento anormale della pressione intraoculare con conseguente degenerazione del disco ottico e disturbi nella visione.

I modelli matematici, che descrivono la risposta della pressione intraoculare in risposta a perturbazioni dell'occhio di tipo meccanico e biologico, possono essere di valido aiuto, sia per interpretare i numerosi risultati sperimentali ottenuti in questi anni, che per suggerire opportune metodiche non invasive per l'individuazione della patologia negli stadi iniziali.

Le considerazioni introdotte nel seguito sono soltanto un'introduzione all'argomento. In particolare, i modelli matematici saranno presentati in forma semplificata, e per tale motivo possono sembrare 'troppo semplici' per destare interesse presso i matematici 'di professione'. Ma, al solito, si tratta di modelli preliminari. L'eliminazione delle varie semplificazioni introdotte possono, come sarà facile intuire, portare a problematiche matematiche 'più sostanziose'. Per un approfondimento degli argomenti trattati, segnaliamo in particolare la monografia [238]. In maniera schematica, la variazione del volume intraoculare (V) dipende dalle variazioni del

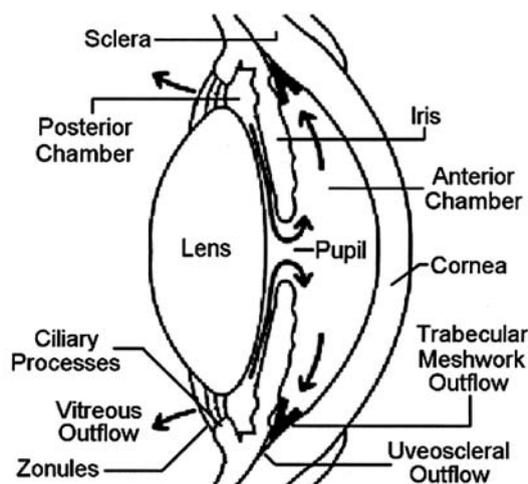


Figura 2.51: Rappresentazione schematica del flusso dell'umor acqueo.

volume del sangue (V_a) e del volume dell'umore acqueo (V_{aq}) e eventualmente dalla variazione di volume imposte dall'esterno (V_{ext} , generate, ad esempio, da rilievi tonometrici). Si ha quindi

$$\boxed{\frac{dV}{dt} = \frac{dV_{aq}}{dt} + \frac{dV_a}{dt} + \frac{dV_{ext}}{dt}} \quad (2.53)$$

Da tale relazione, esprimendo opportunamente le variazioni di V_{aq} e V_a è possibile costruire un modello che descrive la dinamica della pressione intraoculare $P(t)$.

Incominciando dal primo addendo, si ha che la velocità di variazione del volume acqueo è data dalla differenza tra la velocità di inflow (aqueous production) S_p e rispettivamente di outflow S_o

$$\frac{dV_{aq}}{dt} = S_p - S_o \quad (2.54)$$

Sulla base di dati sperimentali (cfr. [238]), la dipendenza di S_p dalla pressione (intraoculare) P può essere modellizzata nel seguente modo

$$S_p = C_p(P_c - P) \quad (2.55)$$

ove C_p è una costante (*facility of aqueous production*) e P_c (*cutoff pressure*) è un valore critico, raggiunto il quale la produzione si arresta.

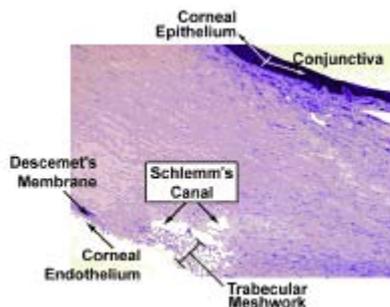


Figura 2.52: Canale di Schlemm.

In realtà, il meccanismo di produzione non è ancora ben chiarito e la relazione (2.55) è sostanzialmente di carattere fenomenologico.

Il processo di outflow, essendo basato su meccanismi puramente meccanici, è meglio compreso. In effetti, sono stati identificati due pathways: (a) 'percolation' attraverso un sistema di drenaggio, *trabecular drainage network*, nel canale di Schlemm (cfr. Figura 2.52) per ricongiungersi con il flusso sanguigno delle vene episclerali; e (b) un 'piccolo' flusso uveosclerale, indipendente dalla pressione.

Il processo (a) può essere analizzato mediante i modelli matematici introdotti per lo studio del flusso in mezzi porosi (basati essenzialmente sull'*equazione di Darcy*⁴⁵).

Si ricava una relazione del seguente tipo

$$S_o = C_f(P - P_v) \quad (2.56)$$

ove P_v è la 'episcleral venous pressure' e C_f è la *outflow facility* (il reciproco R_f è chiamata *output resistance*).

Sulla base di dati sperimentali si vede che sia C_f che P_v dipendono dalla pressione intraoculare e la dipendenza 'può essere descritta' attraverso le seguenti leggi (sostanzialmente di tipo fenomenologico)

$$C_f = \frac{1}{a_1 P + a_2}, \quad P_v = a_3 P + a_4$$

⁴⁵Rinviando, ad esempio, a [240] Capitolo 10 per una descrizione più dettagliata, l'equazione di Darcy (Darcy, H. 1857. *Recherches Experimentales Relatives au Mouvement de L'Eau dans les Tuyaux*, 2 volumes, Mallet-Bachelier, Paris. 268 pages and atlas)) è data da

$$\mathbf{q} = -\frac{k}{\mu} \text{grad } P$$

ove \mathbf{q} è il 'volume flow rate of fluid per unit area', μ la 'fluid viscosity', e k la 'permeability' del mezzo. Se il fluido e il mezzo sono supposti incompressibili, si ha $\text{div } \mathbf{q} = 0$, e P è soluzione di un problema a derivate parziali di tipo ellittico.

con $a_i, i = 1, \dots, 4$ sono parametri da determinare mediante fitting.

In definitiva, sostituendo nell'equazione (2.54) si ha la variazione di V_{aq} in termini della pressione intraoculare P

$$\frac{dV_{aq}}{dt} = C_p (P_c - P) - \frac{(1 - a_3)P - a_4}{a_1 P + a_2} \quad (2.57)$$

Per descrivere il termine dV_a/dt è necessario analizzare la relazione tra la pressione arteriosa, la pressione intraoculare e il volume dell'arteria. Rinviamo a [238] per un'analisi dettagliata (basata sullo studio delle proprietà reologiche dei vari materiali interessati), ci limitiamo a riportare la relazione conclusiva

$$\frac{dV_a}{dt} = \frac{V_a}{K_\alpha (P_a - P)^\alpha} \left(\frac{dP_a}{dt} - \frac{dP}{dt} \right) \quad (2.58)$$

ove P_a è la pressione arteriosa e K_α e α parametri da fittare.

In questa maniera abbiamo espresso la variazione dV/dt del volume intraoculare in termini della pressione intraoculare P . Applicando le usuali regole di derivazione si ha

$$\frac{dV}{dt} = \frac{dV}{dP} \frac{dP}{dt} = \frac{1}{dP/dV} \frac{dP}{dt}$$

e quindi è possibile ottenere una relazione per dP/dt (più conveniente, dal momento che clinicamente e sperimentalmente è più agevole misurare la pressione che non il volume) purché si conosca un'espressione per dP/dV . Rinviamo ancora una volta a [238] per i dettagli, a tale espressione può essere data la seguente forma (basata sullo studio della rigidity, o stiffness, della cornea e della sclera, considerati come mezzi viscoelastici, e confortata, al solito, dai dati sperimentali)

$$\frac{dP}{dV} = (aP + b) (K_{eq}^* + K_f^* e^{-m_f t} + K_s^* e^{-m_s t})$$

con $a, b, K_f^*, K_{eq}^*, K_s^*, m_f, m_s$ parametri da fittare.

In definitiva, si ha la seguente equazione differenziale del primo ordine, che corredata da una opportuna condizione iniziale rappresenta un *modello descrittivo della dinamica della pressione intraoculare* in termini di: stiffness dell'inviluppo corneo-sclerale e dei vasi sanguigni, produzione e outflow dell'aqueous humor, pressione arteriosa e variazioni del volume indotte dall'esterno

$$\frac{dP}{dt} = \frac{C_p (P_c - P) - \frac{(1 - a_3)P - a_4}{a_1 P + a_2} + \frac{V_a}{K_\alpha (P_a - P)^\alpha} \frac{dP_a}{dt} + \frac{dV_{ext}}{dP} \frac{dP}{dt}}{1} + \frac{V_a}{(aP + b) (K_{eq}^* + K_f^* e^{-m_f t} + K_s^* e^{-m_s t}) + K_\alpha (P_a - P)^\alpha} \quad (2.59)$$

Anche se uno studio analitico del modello non è agevole a causa della non linearità, con l'aiuto dei metodi numerici per i problemi a valori iniziali è possibile esaminare la significatività dei vari parametri presenti nell'equazione, rendendo il modello un utile strumento di indagine.

Naturalmente, il modello è il risultato di numerose semplificazioni.

In particolare, sono stati completamente trascurati i meccanismi di controllo neurale, il cui funzionamento è, in realtà, per la maggior parte ancora incognito. Studi di carattere istologico

(cfr. [527]) indicano la presenza di un network con terminali nervosi associati con le trabeculae, che sembrano rispondere a ‘squeezing’ durante la deformazione del tessuto circostante.

Quantitativamente, i ‘trabecular nerves’ dovrebbero essere sensibili al gradiente di pressione, o equivalentemente, al prodotto del flow rate e la trabecular resistance. La presenza di un controllo neurale è, indirettamente, evidenziata anche dal successo ottenuto da determinati farmaci nel trattamento clinico del glaucoma.

Una teoria più completa della dinamica dell’occhio dovrebbe quindi comprendere sia elementi passivi (meccanici) che elementi attivi (neurali).

Sempre limitandoci agli aspetti passivi della dinamica, modelli, matematicamente più sofisticati, tengono conto degli aspetti elastoidrodinamici dei materiali coinvolti nel processo, in particolare l’iride e l’umor acqueo (cfr. [546]).

L’umor acqueo ha proprietà fisiche analoghe a quelle dell’acqua e il moto può essere modellizzato attraverso le equazioni di Navier-Stokes

$$\begin{aligned}\rho \frac{d\mathbf{v}}{dt} &= -\nabla P + \mu \Delta \mathbf{v} \\ \nabla \cdot \mathbf{v} &= 0\end{aligned}$$

ove \mathbf{v} è la velocità e P la pressione. Il numero di Reynolds nell’occhio è normalmente piccolo ($\approx 1 \times 10^{-3}$), ma l’accelerazione del fluido durante l’accomodazione può portare a numeri di Reynolds dell’ordine di 1.

Considerando l’iride un tessuto incomprimibile ed elastico (ipotesi accettabile per piccole deformazioni), indicando con \mathbf{u} lo spostamento (displacement) dalla posizione di riposo (assunta planare) e con G il sheer modulus, si ha

$$\begin{aligned}-\nabla P + G \Delta \mathbf{u} &= 0 \\ \nabla \cdot \mathbf{u} &= 0\end{aligned}$$

Dal momento che l’interfaccia tra iride e umor acqueo non è nota a priori, il problema precedente è un *problema a frontiera libera*, la cui formulazione è completata assegnando opportune condizioni ai limiti sulla frontiera libera e sulla frontiera fissa del dominio e opportune condizioni iniziali. Per uno studio numerico del problema, mediante il metodo degli elementi finiti, si veda [546].

Al lettore ‘volenteroso’ lasciamo l’estensione del modello precedente al caso in cui l’iride è, ad esempio, supposto un mezzo viscoelastico, o più in generale viscoelastoplastico.

2.4 Sistema uditivo

Il sistema uditivo è uno straordinario ‘trasduttore’, convertitore, di energia meccanica (vibrazioni, onde sonore) in energia elettrica (segnali nervosi). In maniera schematica, e con riferimento alla Figura 2.53 e alla Figura 2.55, le onde sono trasformate dalla membrana del timpano (*tympanic membrane* e dagli ossicini (*ossicles* dell’orecchio in movimenti del piede della staffa (*stape*). Questi provocano delle onde nel liquido dell’orecchio interno, coclea (inner ear, *cochlea*). L’azione di queste onde nell’organo di Corti (*organ of Corti*) genera potenziali d’azione nelle fibre nervose (cellule ciliate, *hair cells*).

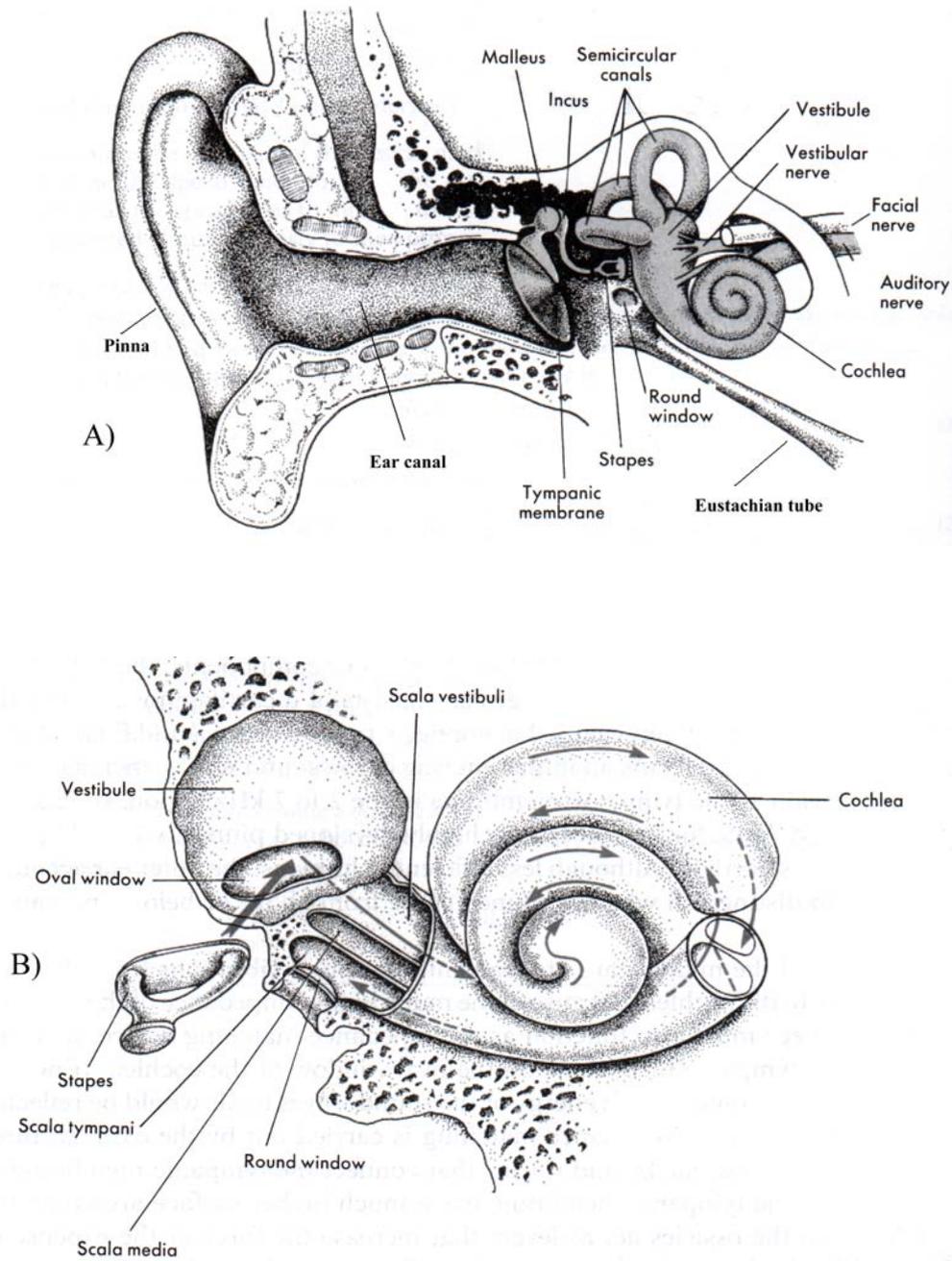


Figura 2.53: A) Posizione della coclea (cochlea) in relazione all'orecchio medio (middle ear), la membrana del timpano (tympanic membrane) e l'orecchio esterno. B) Schema della Coclea con in evidenza la sua struttura a spirale e le relative posizioni dei due maggiori compartimenti interni, la rampa vestibolare (scala vestibuli) e la rampa timpanica (scala tympany) ([99]).

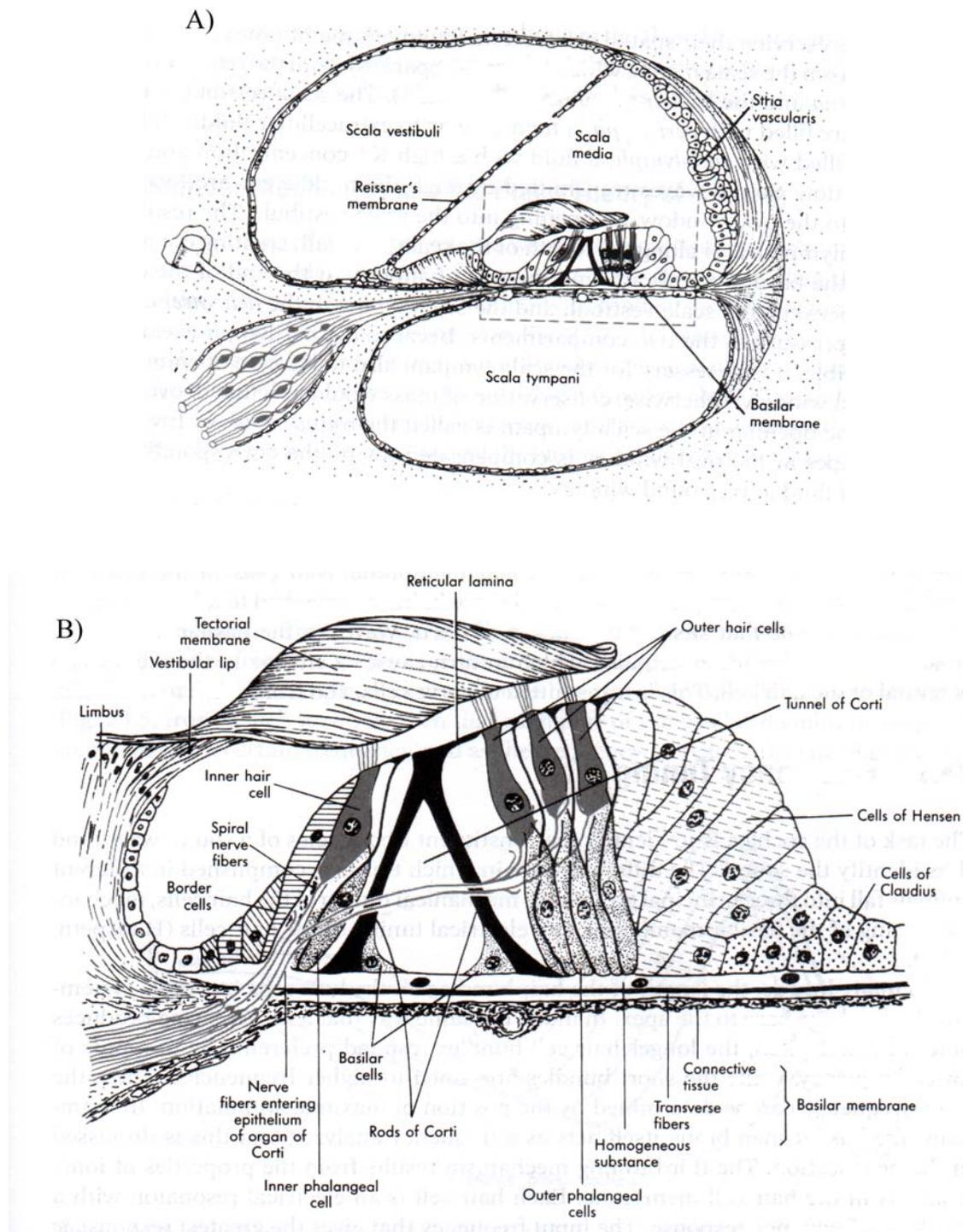


Figura 2.54: A) Sezione trasversale della coclea. B) Immagine ingrandita dell'organo del Corti, con in evidenza la membrana basilare (basilar membrane), la membrana tettoria (tectorial membrane) e le cellule ciliate (hair cells) ([99].

In confronto al sistema visivo, le ricerche per comprendere il sistema uditivo sono avanzate più lentamente, a causa anche della difficoltà sperimentale ad accedere al meccanismo della coclea.⁴⁶ Un valido aiuto in tali ricerche è stato fornito dallo strumento matematico, a partire dal modello introdotto da Helmholtz (1821–1824, [541]). Per una panoramica storica e per uno stato dell'arte delle ricerche si veda, ad esempio, [1184], [844], [638], [566] (si vedano anche i [links](#) 65, 63).

Nel seguito, dopo alcuni richiami essenziali di anatomia e fisiologia, analizzeremo alcune tra le numerose problematiche matematiche connesse con il sistema uditivo.

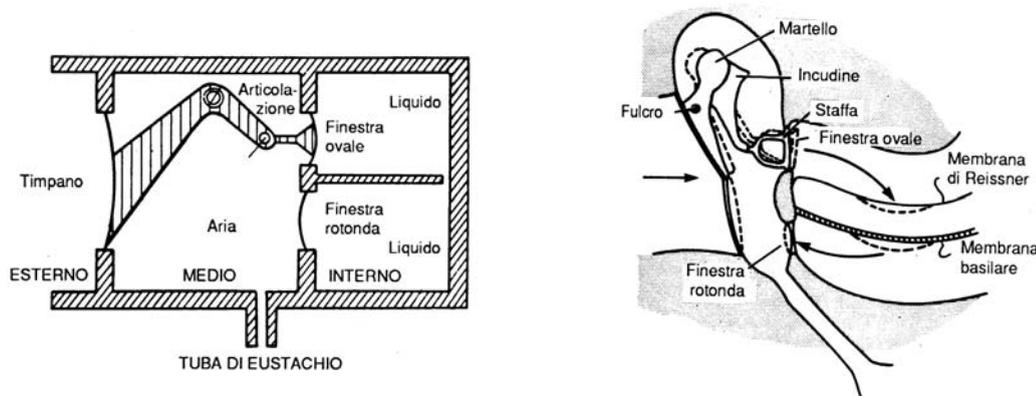


Figura 2.55: 1) Rappresentazione schematica della trasmissione delle vibrazioni dall'orecchio esterno all'orecchio interno. 2) Rappresentazione schematica degli ossicini dell'udito e del modo in cui il loro movimento traduce i movimenti della membrana del timpano in onde nel liquido dell'orecchio interno. L'onda viene dissipata a livello della finestra rotonda. I movimenti degli ossicini, del labirinto membranoso e della finestra rotonda sono indicati da linee tratteggiate. ([435])

⁴⁶Breve storia delle ricerche sul sistema auditivo: *Ancient times*. The law of Pythagoras, the first law in the field of hearing, states that the doubling of sound frequency leads to an octave sensation. In the fifth century B.C. Empedocles compared the funnel-like outer ear with a bell and claimed that it is capable, not only of receiving, but also of generating sound. Aristotle's theory of an air-filled cavity in the head that acts like a resonator dominated concepts of hearing physiology for 2000 years. *Renaissance*. The anatomists of the 16th century described the middle-ear cavity with the 3 ossicles and the bony labyrinth including the cochlea. Willis speculates in 1672 that different "tones" (species audibilis) may excite different fibers of the eight cranial nerve. In 1683, DuVerney and Mariotte derived the principle of tonotopical representation of tones along the cochlea. However, Aristotle's ear implantatus was contradicted by Cotugno as late as 1760. *19th century*. In 1851, Corti described the structure of the sensory epithelium in the cochlea and detected the outer hair cells. Helmholtz corrected the theory of DuVerney and Mariotte in 1863 on the basis of Hensen's precise microscopic description of the cochlea and Ohm's law of the applicability of Fourier analysis to sound. *Psychophysics* was systematically developed by physicists like Mayer, Lord Rayleigh, Savart, Seebeck and others. In 1870, Töpler and Boltzmann were first to have estimated the sensitivity of hearing. *20th century*. In the second quarter of the 20th century, experiments by the Nobel prize-winner G. von Békésy led him to the concept of the travelling wave, a modification of Helmholtz's theory. In the last quarter of the 20th century, research focuses on active processes, which amplify and tune the travelling wave in the cochlea. Lateral inhibition, as in vision, seems to be absent in hearing. Otoacoustic emissions, i.e. sound that is produced in the cochlea, provide direct evidence for this new view of hearing physiology, as was shown by Kemp in 1978. However, Empedocles raised the issue 2500 years before. ([link](#) 72).

2.4.1 Elementi di anatomia e fisiologia

Nell'orecchio si trovano i recettori per due modalità di senso, l'udito e l'equilibrio. L'orecchio esterno, l'orecchio medio e l'orecchio interno (*the outer, middle, inner ears*), servono all'udito; i canali semicircolari (*semicircular canals*), l'utrículo (*utricle*) e il sacco (*sacculle*) dell'orecchio interno, servono all'equilibrio. In ogni caso, i recettori sensoriali coinvolti sono cellule ciliate (*hair cells*), suddivise in sei gruppi all'interno dell'orecchio interno: uno in ciascuno dei tre canali semicircolari, uno nell'utrículo, uno nel sacco ed uno nella coclea.

L'orecchio esterno esterno raccoglie, attraverso il padiglione auricolare (*pinna*)⁴⁷, e convoglia le onde sonore nel meato uditivo esterno (*ear canal*) fino alla membrana del timpano (*tympanic membrane*).

La funzione dell'orecchio medio, una cavità piena d'aria nell'osso temporale⁴⁸, è di trasmettere le vibrazioni sonore dalla membrana del timpano alla coclea, o più precisamente, di 'focalizzare' l'energia della membrana del timpano sulla finestra ovale (*oval window*) della coclea. In pratica, dal momento che la coclea, riempita da fluido, ha una maggiore impedenza, l'orecchio medio funziona come un 'impedance-matching device'; senza tale allineamento (*matching*) della impedenza aria-fluido, gran parte dell'energia delle onde sonore sarebbe riflessa dal fluido cocleare. Tale *impedance-matching* è ottenuto mediante gli ossicini (*ossicles*), il martello (*malleus*), l'incudine (*incus*) e la staffa (*stapes*), che uniscono la membrana del timpano alla finestra ovale. La membrana del timpano ha un'area superficiale molto più grande di quella della finestra ovale, e allora *gli ossicini agiscono come leve che aumentano la forza a spese della velocità*, raggiungendo lo scopo di ottenere la richiesta concentrazione di energia sulla finestra ovale.

La maggior parte degli eventi relativi alla funzione dell'udito avvengono nell'*orecchio interno* (labirinto, *labyrinth*), in particolare nella coclea (*cochlea*)⁴⁹. L'apparato vestibolare (i canali semicircolari, *semicircular canals*, e l'organo otolitico, *otolith organ*, detto anche macula) fanno pure parte dell'orecchio interno, ma la loro funzione è l'individuazione del movimento e dell'accelerazione, piuttosto che del suono.

La coclea è un 'tubo', di lunghezza circa 35 mm, diviso longitudinalmente in tre compartimenti, o rampe (*scala*) e avvolto in forma di spirale (cfr. Figure 2.53, 2.56, 2.54). I tre compartimenti: la rampa vestibolare (*scala vestibuli*), la rampa timpanica (*scala tympani*), e la rampa media (*scala media*) si avvolgono insieme attorno alla spirale mantenendo il loro orientamento spaziale. La rampa vestibolare è separata dalla rampa media dalla membrana di Reissner e la rampa media è separata dalla rampa timpanica dalla membrana basilare (*basilar membrane*). La rampa vestibolare e la rampa timpanica sono riempite da un liquido, un fluido simile al fluido extracellulare e detto perilinfia (*perilymph*); comunicano fra loro in corrispondenza dell'apice della coclea attraverso un forellino chiamato elicotrema (*helicotrema*), che ha la funzione di uguagliare la pressione locale nei due compartimenti. La rampa media

⁴⁷In alcuni animali, ad esempio i pipistrelli, il padiglione auricolare ha un elevato grado di direzionalità e può quindi, come le antenne di un radar, essere mosso in cerca del suono. Nell'uomo questa capacità è meno sviluppata, ma è comunque alla base dell'abilità di distinguere la direzione di provenienza, sopra o sotto, di fronte o dietro, del suono.

⁴⁸L'orecchio medio si apre, attraverso la tuba di Eustachio (*eustachian tube*), nel rino-faringe e, attraverso questo, comunica con l'esterno. Normalmente la tuba è chiusa, ma si apre durante la deglutazione, lo sbadiglio, in modo da uguagliare la pressione dell'aria ai due lati della membrana del timpano.

⁴⁹κόγχη = conchiglia.

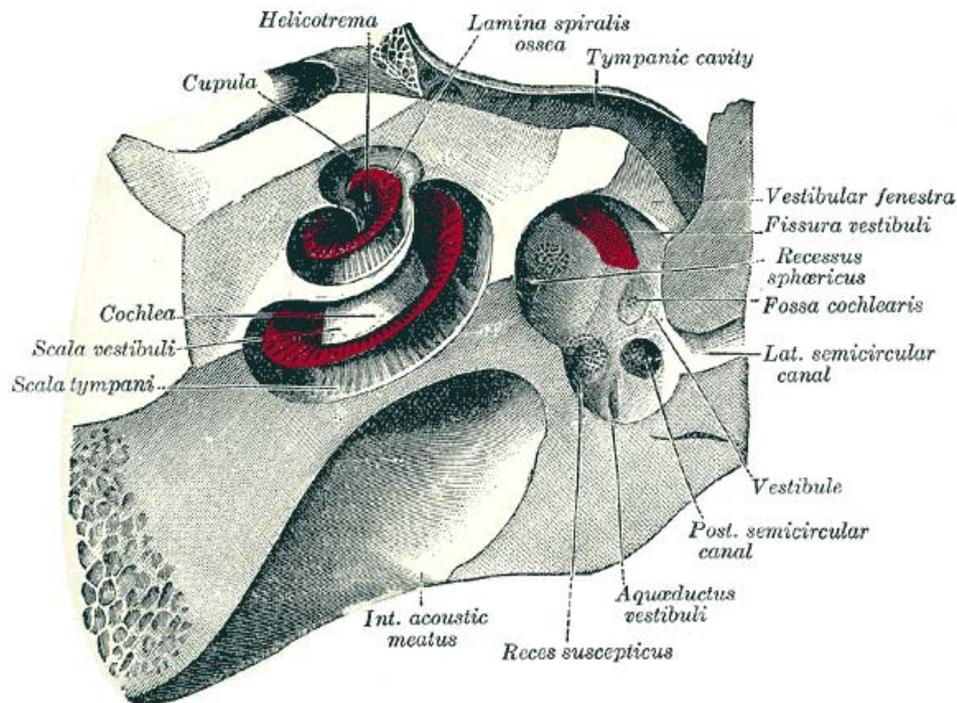


Figura 2.56: Coclea e vestibolo visti di fronte ([link 69](#)).

non comunica con le altre due rampe ed è riempita dalla endolinfa (*endolymph*), un fluido con un'elevata concentrazione di K^+ ed una bassa concentrazione di Ca^{+} .

Le onde sonore, trasmesse attraverso l'orecchio medio, sono focalizzate dalla staffa sulla finestra ovale (*oval window*), un'apertura sulla rampa vestibolare. Ne derivano delle onde nella perilinfa che viaggiano lungo la rampa vestibolare, creando delle onde complementari sulla membrana basilare e la rampa timpanica. Dal momento che la perilinfa è essenzialmente un fluido incompressibile, è necessario che la rampa timpanica abbia un'apertura analoga alla finestra ovale; in caso contrario, la conservazione della massa impedirebbe il movimento della staffa. Tale apertura nella rampa timpanica, chiusa dalla membrana timpanica secondaria, molto flessibile, è chiamata finestra rotonda (*round window*). Il moto verso l'interno della staffa sulla finestra ovale è compensato dal corrispondente moto verso l'esterno del fluido nella finestra rotonda (cfr. Figura 2.57).

La 'trasduzione' delle onde sonore in impulsi elettrici è operata dall'organo del Corti (*organ of Corti*)⁵⁰, situato sulla parte superiore della membrana basilare (cfr. Figure 2.54, 2.60) e che contiene le cellule ciliate (*hair cells*) audiorecetttrici, coperte dalla membrana tettoria (*tectorial membrane*), sottile e viscoelastica.

Le onde sulla membrana basilare creano una forza di taglio (*shear*) sulle cellule ciliate, che a loro volta causano un cambiamento nel potenziale di membrana delle stesse cellule. Tale cambiamento di potenziale è trasmesso alle cellule nervose, e da queste al cervello. Uno schema del funzionamento delle cellule ciliate è rappresentato in Figura 2.59 e in Figura 2.60.⁵¹

⁵⁰Marchese Alphonso Corti, 1822-1888, un anatomista italiano, cfr. Figura 2.58.

⁵¹ *It has been suspected since 1851 that the hair cells are responsible for translating sound into electric signals*

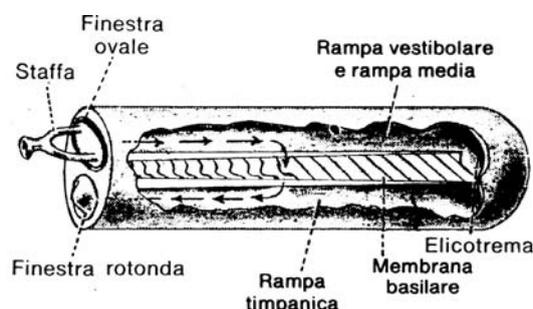


Figura 2.57: Spostamento di liquido nella coclea dopo spinta in avanti della staffa.

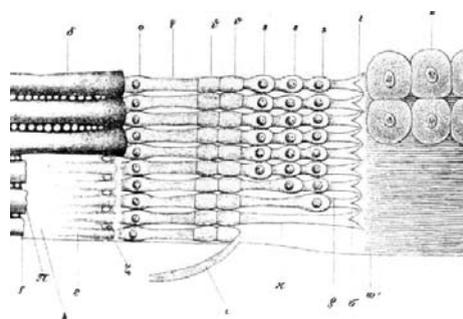


Figura 2.58: Alphonso Corti pubblica nel 1851 i suoi studi sull'orecchio interno, condotti nel laboratorio di Köllikers a Würzburg (Germania): *Recherches sur l'organe de l'ouïe des mammifères. Première partie. Table V fig. 5.*

2.4.2 Identificazione del suono: 'frequency tuning'

Lo scopo della coclea è quello di identificare le frequenze costitutive di un'onda sonora, ossia di identificare il suono.⁵² Lo scopo può essere ottenuto, a secondo del tipo di animale, in uno

that nerves can convey to the brain. But only in the past 30 years have researchers determined how hair cells accomplish this remarkable feat. The latest and most far reaching research on the physiology of hair cells was performed by A. James Hudspeth who initially studied the hearing system of frogs, which have hair cells very similar to those found in the mammalian cochlea. ... Hair cells, like all excitable nerve cells, are tiny batteries, with an excess of negatively charged ions inside and an excess of positively charged ions outside. Moving the stereocilia causes tiny pores on the stereocilia to open, allowing positive ions to rush into the cell, which causes 'depolarization'. Through a series of biochemical steps, this depolarization causes the hair cell to release neurotransmitter molecules—chemical that transmit the electric signal from one nerve to another—that drift across a small space to receptors on nerve cells. Contact with the receptors depolarizes nerve fibers and starts an electric signal moving down the auditory nerve toward the brain (link 70), 2001.

⁵²Ricordiamo che il suono è la sensazione prodotta dall'azione, sulla membrana del timpano, delle vibrazioni longitudinali delle molecole dell'ambiente esterno, cioè dalle fasi alterne di condensazione e rarefazione delle molecole. Il tracciato di questi movimenti, espressi come variazioni di pressione in funzione del tempo, consiste in una serie di onde (cfr. Figura 2.61) e tali movimenti dell'ambiente si chiamano onde sonore (*sound waves*). La velocità di spostamento di tale onde dipende dal mezzo in cui si propagano e dalla temperatura (per una discussione più approfondita sulla velocità di propagazione si veda Appendice A).

In generale, l'*intensità* di un suono è in rapporto con l'*ampiezza* delle onde sonore, l'*altezza* o *tonalità* con la loro *frequenza* (numero di onde per unità di tempo). Quanto più ampie sono le onde, tanto maggiore è l'intensità del suono; e quanto maggiore è la loro frequenza tanto più alta è la tonalità. Tuttavia, la tonalità

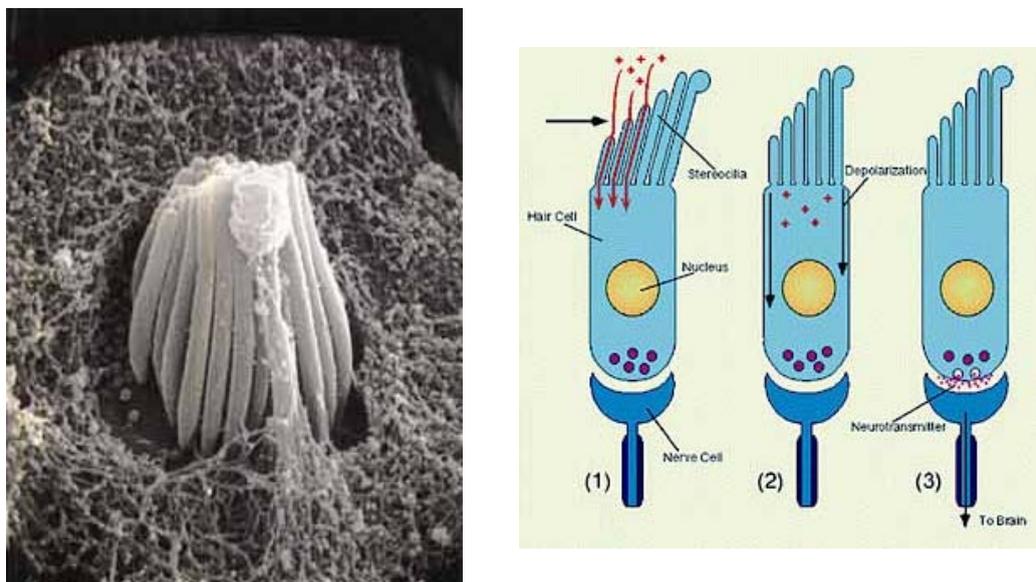


Figura 2.59: (I) Una 'scanning electron micrograph' di una cellula ciliata. (II) Schema del procedimento attraverso il quale una cellula ciliata trasmette il segnale sonoro ([link 70](#)).

dei seguenti modi: *mechanical tuning* delle cellule ciliari, *mechanical tuning* della membrana basilare, e *electrical tuning* delle cellule ciliari ([582], [583]).

In diversi tipi di lucertole, la lunghezza dei fasci di ciglia sulle cellule ciliate aumenta sistematicamente a partire dalla base fino all'apice (apex). Così come una corda più lunga produce note di altezza (tonalità) più bassa, le cellule ciliate più lunghe rispondono preferibilmente a inputs di frequenza più bassa, mentre i fasci corti sono sintonizzati (tuned) su frequenze

è determinata anche da altri fattori non ancora chiariti e la frequenza influisce anche sull'intensità; infatti, la soglia uditiva è più bassa per certe frequenze che per altre (cfr. ad esempio [435]). Quando onde sonore di una certa forma, anche complessa, si ripetono, sono sentite come suoni musicali, mentre le vibrazioni aperiodiche, non ripetitive, danno sensazioni di rumore. La maggior parte dei suoni musicali sono costituiti da onde di una frequenza primaria che ne determina l'altezza, e da un certo numero di vibrazioni armoniche, o *sovratoni*, che conferiscono al suono il suo caratteristico *timbro*, o qualità. Variazioni di timbro permettono di identificare i suoni di differenti strumenti musicali anche quando essi emettono note della stessa altezza.

L'ampiezza di un'onda sonora può essere espressa quale variazione massima di pressione o come la radice quadrata media della pressione che agisce sulla membrana del timpano. Da un punto di vista pratico è, comunque, più conveniente usare una scala relativa, per esempio la *scala in decibel*. L'intensità di un suono in *bel* (B) è il logaritmo del rapporto fra l'intensità di tale suono e quella di un suono di riferimento (o standard), o, equivalentemente, dal momento che l'intensità del suono è proporzionale al quadrato della pressione, un bel è dato da 2 volte il logaritmo del rapporto delle corrispondenti pressioni. Un decibel (dB) è = 0.1 bel. Il suono standard adottato dalla Società Americana di Acustica corrisponde a 0 decibel quando la pressione è di $0.000204 \text{ dine/cm}^2$ (un'intensità appena udibile da un orecchio umano normale). Un decibel rappresenta un effettivo aumento di intensità di 1.26 volte, e nella scala dei suoni comunemente impiegati per le comunicazioni l'orecchio è in grado di apprezzare una variazione di intensità del suono dell'ordine di 1 decibel; 120 dB ha un'intensità 10^{12} volte superiore di 0 dB.

Le frequenze udibili dall'orecchio umano vanno da un minimo di 20 ad un massimo di 20000 cicli per secondo (cps o Hz). La soglia dell'orecchio umano varia a seconda delle tonalità del suono; la massima sensibilità si trova tra 1000 e 4000 Hz. Per curiosità ricordiamo che l'altezza media della voce corrisponde ad una frequenza di 120 Hz nel maschio, e di 250 Hz nella femmina e che il numero di frequenze che può essere distinto normalmente è di 2000.

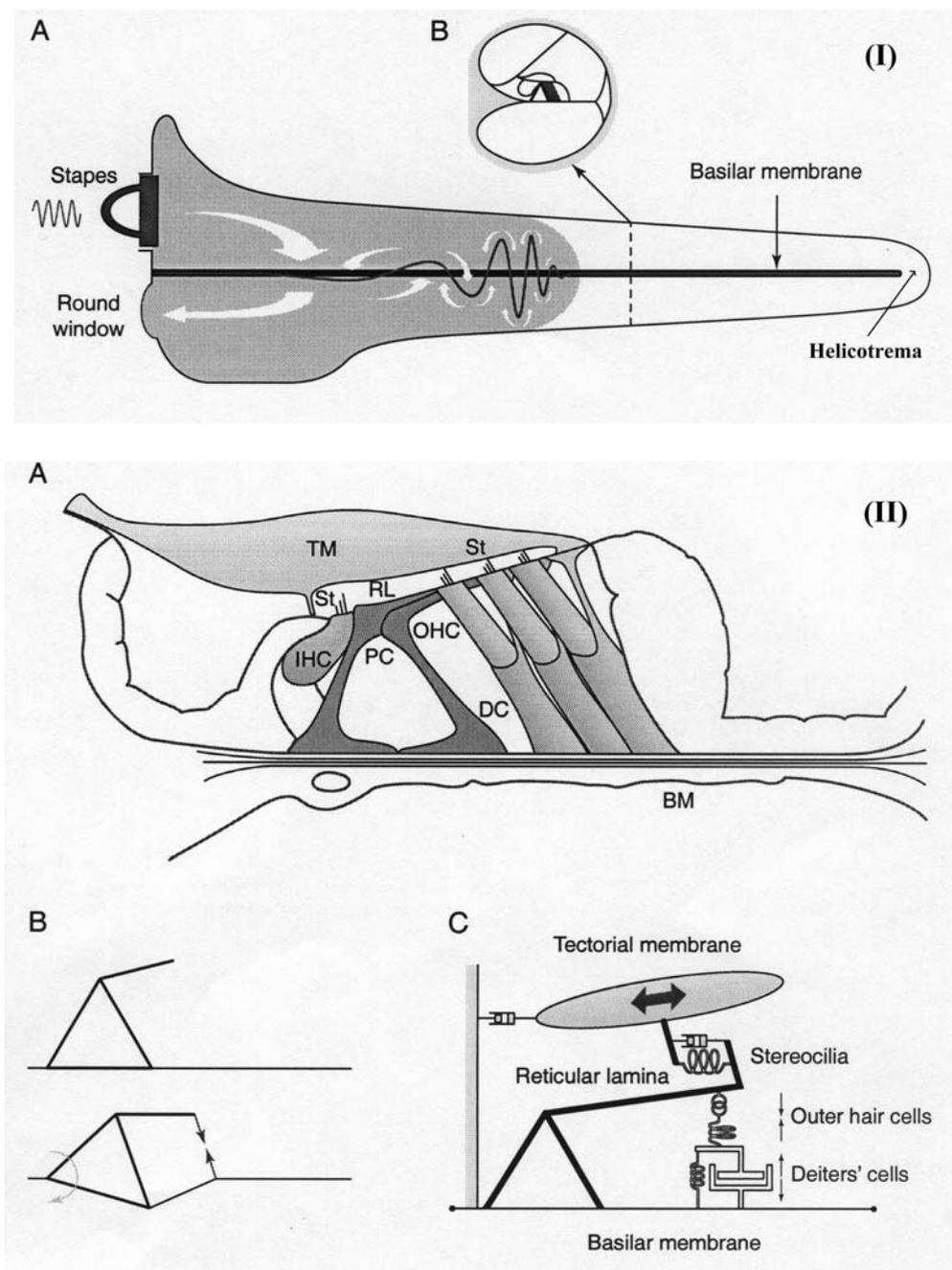


Figura 2.60: (I) Onde viaggianti (travelling waves) sulla membrana basilare della coclea. (A) Una sezione longitudinale della coclea 'srotolata' con dimensioni verticali aumentate di circa tre volte. (B) Cross-section del condotto cocleare, che mostra che la membrana basilare è lateralmente fissata (clamped) e sostiene l'organo di Corti. (II) Meccanica dell'organo di Corti. BM: basilar membrane; PC: pillar cells; RL: reticular lamina; IHC: inner hair cell; St: stereocilia; OHC: outer hair cells; DC: Deiter's cells; TM: tectorial membrane ([844]).

più alte. Pertanto, la frequenza in input può essere determinata dalla posizione di massima stimolazione.

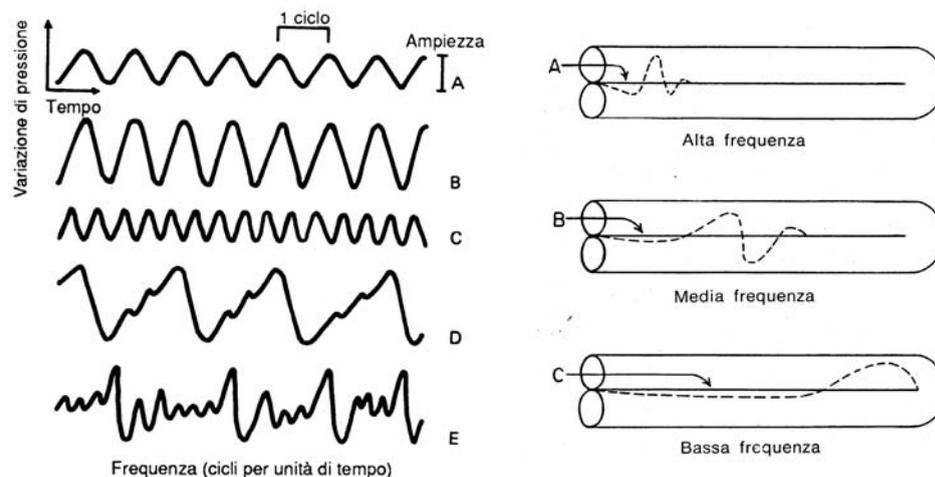


Figura 2.61: (I) Caratteristiche delle onde sonore. A): tono puro. B) come in A), ma più forte; C): tono forte come A), ma più alto; D): onda complessa regolarmente ripetuta, che viene percepita come suono musicale, mentre le onde che, come l'onda E), non hanno un carattere regolare, vengono percepite come rumore. (II) Rappresentazione schematica di onde viaggianti lungo la membrana basilare per suoni di alta, media, bassa frequenza.

Nei mammiferi, come vedremo più in dettaglio nel seguito, è la membrana basilare che agisce come un 'frequency analyzer'. Il terzo meccanismo per l'identificazione del suono si basa sulle proprietà degli 'ionic channels' nella membrana delle cellule ciliate. In pratica, ogni cellula ciliata si comporta come un 'electrical resonator' (cfr. Nota 51), con una risposta di tipo 'band-pass frequency'. La frequenza in input che fornisce la risposta più grande è una funzione delle proprietà biofisiche della cellula ciliata, e la sistematica variazione di queste proprietà lungo la lunghezza della coclea permette alla coclea di distinguere tra le frequenze basate sulla posizione di risposta massimale (cfr. [844]).

Nel seguito analizzeremo in particolare il secondo meccanismo, incominciando dai modelli della membrana basilare, ossia di tipo 'mechanical tuning'. Fondamentali nello studio di tali modelli sono le ricerche sperimentali di von Békésy [1114].⁵³

Per la comprensione dei modelli può essere opportuno premettere alcune considerazioni sulle proprietà della membrana basilare.

Il nome 'membrana' è, in effetti, fuorviante, in quanto non si tratta di una vera membrana (superficie bidimensionale elastica), quanto piuttosto di una 'piastra', per la quale la resistenza al movimento proviene dalla 'bending elasticity'. Questo è, ad esempio, testimoniato dal fatto sperimentale che operando un taglio nella membrana i margini non si ritraggono (e quindi la membrana non è sotto tensione). La stiffness della membrana basilare decresce 'esponenzialmente' dalla base all'apice, con una lunghezza costante di circa 7 mm. Inoltre,

⁵³Georg Von Békésy (1899-1972), 1961 Nobel Laureate in Medicine, for his discoveries of the physical mechanism of stimulation within the coclea. ([link](#) 68).

sebbene lo spessore della coclea diminuisca dalla base all'apice, lo spessore della membrana basilare aumenta in tale direzione.⁵⁴

Meccanica della coclea e 'Place Theory'

Nei mammiferi, le vibrazioni della staffa (stapes) generano un'onda (wave), con una particolare configurazione, sulla membrana basilare. Con riferimento alle Figure illustrative 2.62) e 2.61(II), l'ampiezza dell'involuppo dell'onda cresce inizialmente, raggiunge un picco che è dipendente dalla frequenza dello stimolo, e successivamente decresce.

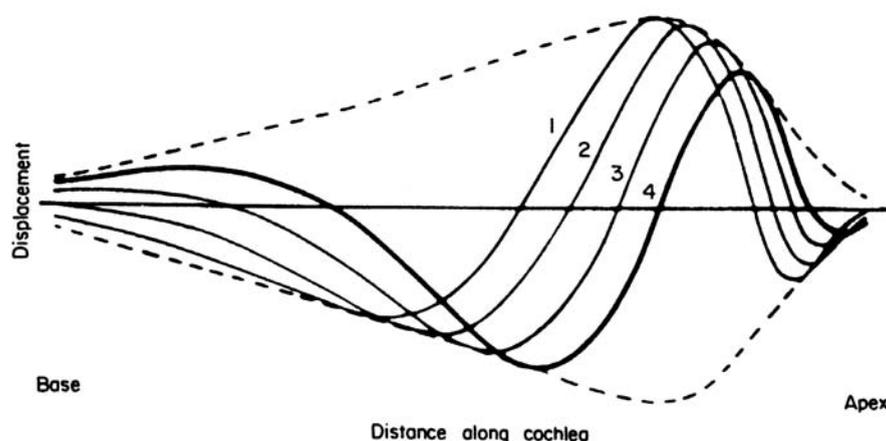


Figura 2.62: Onde della membrana (membrane waves) e il loro involuppo nella coclea. Le linee a tratto continuo mostrano la 'deflection' della membrana basilare in tempi successivi, in ordine crescente 1, 2, 3, 4. La linea tratteggiata è l'involuppo delle onde della membrana, che rimane costante nel tempo ([1114]).

Allo spostarsi dell'onda lungo la membrana, la sua velocità diminuisce, con un conseguente diminuzione della fase e un apparente aumento nella frequenza. Gli stimoli a bassa frequenza hanno un involuppo con picco più vicino all'apice (apex) della coclea, ossia vicino all'elicotrema, e all'aumentare della frequenza dello stimolo, il picco dell'involuppo si sposta verso la base della coclea.

Pertanto, l'ampiezza dell'involuppo è una funzione bidimensionale della distanza dalla staffa e della frequenza dello stimolo. Dai dati sperimentali ottenuti da von Békésy ([1114]) per tale funzione, si può vedere che ciascuna parte della membrana basilare risponde massimamente (massima risonanza) ad una certa frequenza, e che come la frequenza aumenta, il sito di massima risposta si muove verso la staffa. In questo modo, ossia dalla posizione (place) del sito

⁵⁴Le fibre che compongono la membrana, in numero da 20000 a 30000 hanno lunghezza progressivamente crescente man mano che si procede dalla base verso l'elicotrema, da circa 0.04 mm, alla base, a 0.5 mm, a livello dell'elicotrema, con un incremento totale di lunghezza di circa 12 volte. D'altra parte, il diametro delle fibre viene diminuendo man mano che si procede dalla base verso l'elicotrema, in modo che la loro stiffness diminuisce complessivamente di oltre 100 volte. Di conseguenza, in prossimità della base della coclea le fibre, corte e rigide, tendono a vibrare con le frequenze elevate, mentre quelle in prossimità dell'elicotrema, lunghe e più flessibili, hanno tendenza a vibrare con le basse frequenze.

di massima risposta (con conseguente massima stimolazione delle fibre nervose nell'organo del Corti) sulla membrana basilare, la coclea determina la frequenza del segnale; tale spiegazione è nota come *place theory* del sistema uditivo.⁵⁵

Sulla base della *place theory*, sono stati introdotti diversi modelli matematici, che differiscono tra di loro, sostanzialmente, per il tipo di equazioni utilizzate per modellizzare la membrana e il fluido. Nei primi modelli (Ranke, 1950, e Zwislocki, 1965), il perilymph è supposto un fluido incomprimibile non viscoso e la membrana basilare è modellizzata come un 'damped, forced harmonic oscillator', senza 'elastic coupling' lungo la membrana. In particolare, Ranke utilizza la 'deep-water wave theory' (o short-wave, ossia l'ipotesi che la lunghezza delle onde sulla membrana siano 'piccole' rispetto alla profondità della coclea), mentre Zwislocki utilizza la 'shallow-water wave theory' (o long-wave: profondità della coclea 'piccola' rispetto alla lunghezza delle onde sulla membrana). Successivamente, i modelli sono stati estesi ([903], [400], [709], [1044], [596], [204], [567], utilizzando rappresentazioni più sofisticate della membrana basilare (come piastra elastica) e incorporando nel modello la geometria tridimensionale e la viscosità del fluido. Una panoramica dei risultati teorici e sperimentali può essere trovata in [566] e in [291].

Come introduzione alla problematica, nel paragrafo successivo esamineremo alcuni dei modelli più semplici.

2.4.3 Modelli della coclea

Se il fluido in cui è immersa la membrana basilare nella coclea viene supposto incomprimibile e non viscoso, le sue equazioni di moto sono ben note (per comodità sono ricordate in Appendice A).

Nell'ipotesi di moti di 'piccola' ampiezza, i termini non lineari 'possono' essere trascurati e si ottengono le seguenti equazioni

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \text{grad } p = 0 \quad (2.60)$$

$$\text{div } \mathbf{u} = 0 \quad (2.61)$$

ove $\mathbf{u} = (u_1, u_2, u_3)$ è la velocità del fluido, ρ la densità (supposta costante) del fluido e p la pressione (ad esempio, la deviazione dalla pressione allo stato stazionario).

Un caso particolare importante si ha quando il flusso è *irrotazionale*, ossia $\mathbf{u} = \text{grad } \phi$, ove ϕ è detta funzione potenziale. In questo caso, si ha

$$\rho \frac{\partial \phi}{\partial t} + p = 0 \quad (2.62)$$

$$\Delta \phi = 0 \quad (2.63)$$

⁵⁵ Although questions have been raised concerning the accuracy of von Békésy's results (he performed his experiments, somewhat gruesomely, on cadavers, but it is believed that the properties of the basilar membrane in a living person are different), in all theoretical studies of cochlear mechanics, the experimental results of von Békésy, and the associated *place theory*, have been the gold standard by which model performance has been judged. [638].

Infine, quando si tiene conto della *viscosità*, il modello diventa

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \text{grad } p = \nu \Delta \mathbf{u} \quad (2.64)$$

$$\text{div } \mathbf{u} = 0 \quad (2.65)$$

ove ν è il coefficiente di viscosità (cfr. Appendice A).

Uno dei modelli più semplici della coclea utilizza le equazioni (2.62) e (2.63) con l'equazione di un 'damped, forced harmonic oscillator' (per lo studio di un modello simile si veda [892]). Per la sua esposizione utilizzeremo la presentazione del modello introdotta da Lesser e Berkley in [709], nella quale la coclea viene rappresentata da un modello geometrico bidimensionale (corrispondente ad una sezione longitudinale della coclea), come indicato in Figura 2.63.

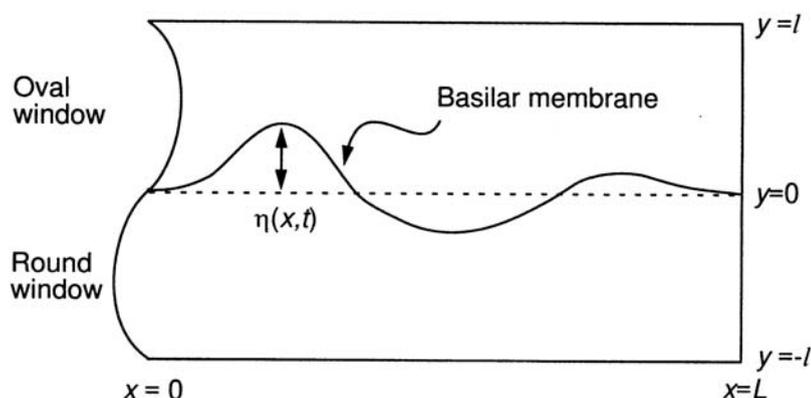


Figura 2.63: Diagramma schematico della coclea. La coclea è modellizzata da due compartimenti riempiti con fluido e separati dalla membrana basilare. Il compartimento superiore corrisponde alla scala vestibuli, e l'inferiore alla scala tympani. Nel modello è omessa, come semplificazione, la scala media.

Allora, se gli indici 1 e 2 indicano quantità relative, rispettivamente, al compartimento superiore e inferiore, si hanno le equazioni

$$\rho \frac{\partial \phi_1}{\partial t} + p_1 = \rho \frac{\partial \phi_2}{\partial t} + p_2 = 0 \quad (2.66)$$

$$\Delta \phi_1 = \Delta \phi_2 = 0 \quad (2.67)$$

ove la pressione è determinata a meno di una costante arbitraria.

Ogni punto della membrana basilare è modellizzato come un semplice 'damped harmonic oscillator' con mass, damping, e stiffness che variano lungo la membrana. Più precisamente, il movimento di un punto di coordinate x sulla membrana è supposto essere indipendente dal movimento dei punti 'vicini' (nessuna 'direct lateral coupling') e lo spostamento $\eta(x, t)$ della membrana basilare è soluzione della seguente equazione

$$m(x) \frac{\partial^2 \eta}{\partial t^2} + r(x) \frac{\partial \eta}{\partial t} + k(x) \eta = p_2(x, \eta(x, t), t) - p_1(x, \eta(x, t), t) \quad (2.68)$$

ove $m(x)$ è la massa per unità di area della membrana basilare, $r(x)$ è il suo coefficiente ‘dumping’, e $k(x)$ la sua stiffness (costante di Hooke) per unità di area.

Considerando ‘piccolo’ lo spostamento verticale della membrana, l’equazione (2.68) può essere ‘semplificata’ nel seguente modo

$$m(x) \frac{\partial^2 \eta}{\partial t^2} + r(x) \frac{\partial \eta}{\partial t} + k(x) \eta = p_2(x, 0, t) - p_1(x, 0, t) \quad (2.69)$$

nel quale la differenza di pressione è assunta per $y = 0$, anziché per $y = 0$.

Le *condizioni ai limiti* possono essere specificate come segue. Dal momento che $\partial\phi/\partial y$ è la componente rispetto a y della velocità del fluido, le condizioni ai limiti sulla membrana basilare sono

$$\frac{\partial \eta}{\partial t} = \frac{\partial \phi_1}{\partial y} = \frac{\partial \phi_2}{\partial y} \quad (2.70)$$

per $0 < x < L$ e $y = 0$ (nell’ipotesi di spostamenti verticali ‘piccoli’ della membrana).

Se la frontiera superiore e inferiore è supposta rigida, le condizioni ai limiti per $y = -l$ e $y = l$ e $0 < x < L$ sono date da $\partial\phi_i/\partial y = 0$, $i = 1, 2$ (componenti verticali della velocità nulle).

Il carico esterno, che simula il movimento della staffa, può essere specificato in vari modi. Ad esempio, nel modello di Lesser e Berkley, si assume che il moto della staffa in contatto con la finestra ovale determina la posizione della finestra ovale. Dal momento che $\partial\phi_1/\partial x$ è la componente nella coordinata x della velocità del fluido, la condizione ai limiti per $x = 0$ è

$$\frac{\partial \phi_1}{\partial x} = \frac{\partial F(y, t)}{\partial t}, \quad 0 < y < l \quad (2.71)$$

ove $F(y, t)$ è lo spostamento (assegnato) della finestra ovale.

Per la finestra rotonda ($-l < y < 0$) si ha (fluido incomprimibile) un’analogia condizione con il segno negativo nel secondo membro. Infine, se si suppone che non vi sia moto orizzontale per $x = L$, la condizione ai limiti sarà

$$\frac{\partial \phi_i}{\partial x} = 0, \quad 0 < y < l, \quad i = 1, 2 \quad (2.72)$$

E’ facile mostrare che se $F(y, t)$ è una funzione dispari di y , è sufficiente considerare il problema relativo al compartimento 1 ($0 < y < l$). Si ha infatti: $\phi_2(y, t) = -\phi_1(-y, t)$ e $p_2(y, t) = -p_1(-y, t)$, ossia il potenziale e la pressione sono funzioni dispari di y .

Utilizzando tale simmetria, e grazie alle semplificazioni (2.69) e (2.70), è possibile costruire mediante la trasformata di Fourier una soluzione analitica del problema.

Rinviando a [709] per i dettagli di tale costruzione, metteremo invece in evidenza la rilevanza dei risultati ottenuti. Sia pure con tutte le semplificazioni introdotte, il modello matematico è in grado di ‘catturare’ qualitativamente l’aspetto più importante dei risultati sperimentali di von Békésy, ossia la ‘forma’ del ‘wave envelope’ e il fatto che il picco di tale inviluppo si muova verso la base della coclea all’aumentare della frequenza.

Per riuscire a catturare anche quantitativamente tale aspetto, e altri aspetti importanti del sistema uditivo, sono stati proposti, e possono venir proposti, numerosi altri modelli, nei quali le proprietà del fluido e della membrana basilare vengono descritte in maniera ‘più accurata’: fluido viscoelastico, comprimibile, membrana (piastra) viscoelastica, ecc., e la geometria tiene conto della struttura tridimensionale della coclea.

Come si può intuire, si tratta di un campo particolarmente ricco di problematiche matematiche interessanti, legate ad una realtà fisiologica altrettanto interessante.

Naturalmente, anche se il moto ondulatorio sulla membrana basilare è una componente importante del sistema uditivo, vi sono molti altri aspetti ugualmente importanti. Ad esempio, la non linearità nella risposta della coclea suggerisce la presenza di ‘active feedback processes’ che modulano la forma dell’onda. Tale feedback ‘può’ avere origine nelle cellule ciliate nell’organo del Corti. Inoltre, i modelli di tipo ‘idrodinamico’ non riescono a riprodurre il grado di tuning osservato nella coclea e il meccanismo ‘preciso’ di tuning non è ancora totalmente spiegato. Per una panoramica più in generale, si veda, ad esempio, [908], [945], [1045], [583], [844].

2.5 Sistema osseo e cartilagineo

Il sistema osseo (cfr. Figura 2.64) e cartilagineo, un sistema connettivo specializzato, è, in apparenza, il meno ‘intrigante’ tra i vari sistemi fisiologici. In effetti, le ossa sono un materiale ‘hard’ e la cartilagine un materiale viscoelastico (per le nozioni di base della meccanica dei materiali, si veda Appendice A) con relazioni stress-strain simili a quelle di molti materiali utilizzati in applicazioni di ingegneria. L’analisi degli stress potrebbe quindi essere condotta in modo simile alla usuale analisi strutturale dell’ingegneria.

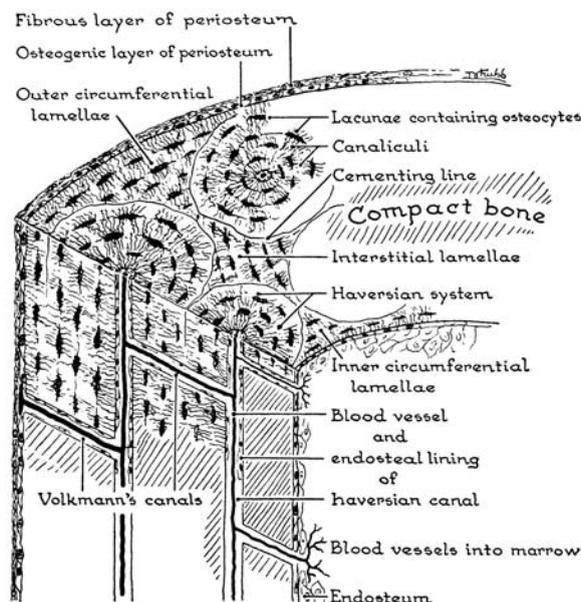


Figura 2.64: Struttura di base di un osso compatto ([431]).

In realtà, si tratta di un’impressione superficiale, in quanto *le ossa e la cartilagine sono materiali viventi*. Per intuire la complessità dello studio di tali tessuti, è allora sufficiente ricordare che gli stress meccanici possono modulare, attraverso la circolazione del sangue (cfr. Figura 2.65), il cambiamento, l’accrescimento e il riassorbimento delle ossa⁵⁶ e che le proprietà

⁵⁶ *The human skeleton is formed and modelled during childhood and youth through a constant influence of*

meccaniche della cartilagine, un materiale di tipo poroso con l'interstizio riempito di fluido, cambiano in dipendenza del contenuto, della pressione, e delle caratteristiche biochimiche del fluido, con differenti effetti di lubrificazione.⁵⁷

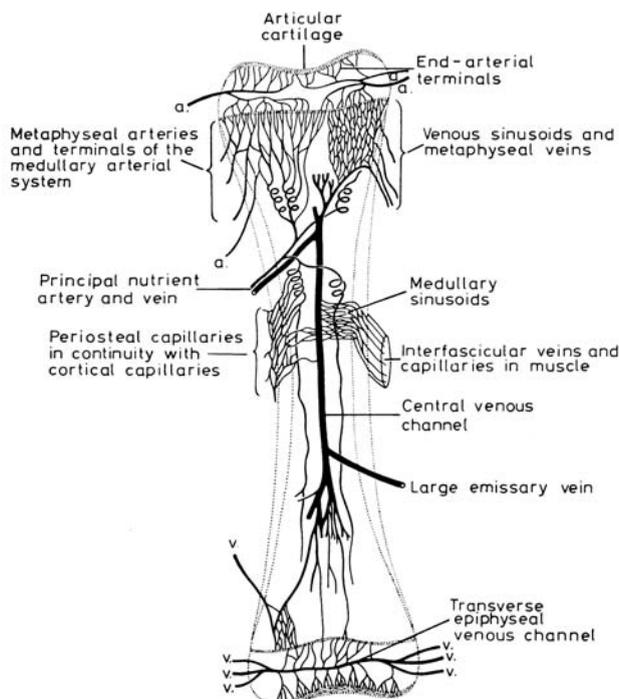


Figura 2.65: Rappresentazione schematica della organizzazione vascolare in un osso lungo ([150]).

Riuscire a comprendere tali meccanismi è di evidente straordinaria importanza per la comprensione e il controllo di diversi stati patologici, quali ad esempio la *osteoporosi* (perdita della massa ossea) e la *osteoartrite* e la *artrite reumatoide* (cause di deterioramento nella capacità di lubrificazione della cartilagine).

Rinviando, ad esempio, a [431] Ch. 12 per una più adeguata panoramica delle varie problematiche, ci limiteremo, dapprima ad esaminare brevemente uno schema matematico per lo

daily mechanical loading. In young adulthood the skeleton achieves its maximum mass and strength. The skeleton is designed in such a way that the maximum bone mass is as small as possible consistent with providing sufficient strength for its mechanical support of the body. From the age of 25–30 years and throughout adult life, bone mass is lost at an almost constant rate as a consequence of normal aging. Therefore, to maintain a sufficient mechanical support, despite declining bone mass, bone structure has to be redesigned and redistributed continuously. This process is called bone remodeling and, like growth and bone modelling, is controlled by daily mechanical loading and through a number of hormonal factors. If an optimal redesign fails, bone strength declines critically and the fracture threshold is exceeded – osteoporosis has occurred. Osteoporosis is defined as a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. [819].

⁵⁷ *Articular cartilage, which is the bearing material lining the bone in synovial joints, exhibits unique and extraordinary lubricating properties. It possesses a ‘coefficient of friction’ (the resistance to sliding between two surfaces divided by the normal force between the surfaces) that is many times less than man’s best artificial material. It exhibits almost two orders of magnitude less friction than most oil lubricated metal on metal. Mature cartilage in man, with little or no regenerative ability, maintains a wear life of many decades. [431].*

studio del processo di ‘remodeling’ delle ossa (rappresentato in maniera schematica in Figura 2.66), e successivamente a sottoporre all’attenzione, e allo studio, un modello matematico (semplificato) del funzionamento della cartilagine.

2.5.1 Processo di remodeling

L’osso è schematizzato come costituito da tre materiali di base: le cellule delle ossa (*bone cells*), il fluido extracellulare (*extracellular fluid*), e il materiale solido extracellulare chiamata la matrice dell’osso (*bone matrix*). La bone matrix è assimilabile ad un mezzo poroso. L’extracellular fluid è in contatto con il plasma del sangue, che fornisce il materiale necessario per la sintesi della bone matrix. Sia ξ la frazione di volume occupata dalla matrix, γ la densità

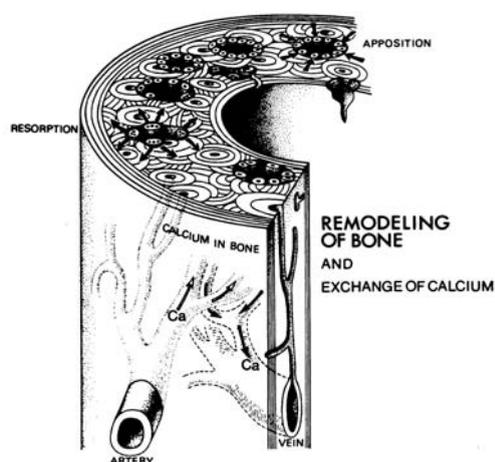


Figura 2.66: Schema concettuale del processo di ‘remodeling’ dell’osso per apposizione, assorbimento e scambio di calcio ([431]).

di massa locale della bone matrix, e ϵ_{ij} lo strain tensor (crf. Appendice A). Allora, ad una temperatura costante, si assume l’esistenza di *equazioni costitutive* della forma

$$\dot{\xi} = \frac{1}{\gamma} c(\xi, \epsilon_{ij}) \quad (2.73)$$

e

$$\sigma_{ij} = \xi C_{ijkl}(\xi) e_{kl} \quad (2.74)$$

ove la notazione $\dot{\xi}$ indica la ‘material time rate’, σ_{ij} è lo stress tensor, $c(\xi, \epsilon_{ij})$ rappresenta la rate alla quale la bone matrix è generata attraverso le reazioni chimiche, e $\xi C_{ijkl}(\xi)$ è un tensore di rango quattro che rappresenta le costanti elastiche della bone matrix. Le costanti elastiche sono supposte dipendenti dalla frazione di volume occupata dalla bone matrix.

Una volta specificate (mediante opportune procedure di fitting, a partire da dati sperimentali) le funzioni $c(\xi, \epsilon_{ij})$ e $C_{ijkl}(\xi)$, le equazioni (2.73) e (2.74) possono rappresentare l’*internal remodeling* (ossia, i cambiamenti di porosità, il contenuto di minerali, opacità ai raggi X, e la densità dell’osso).

Per rappresentare l’*external remodeling* (o *surface remodeling*, cambiamenti della configurazione esterna dell’osso), è necessario descrivere la rate alla quale il materiale osseo è aggiunto

o rimosso dalla superficie dell'osso. Esaminiamo una prima ipotesi per descrivere tale processo. Indichiamo con (x_1, x_2, x_3) un sistema di assi coordinati locali con l'origine sulla superficie dell'osso, x_3 normale alla superficie e x_1, x_2 tangenti alla superficie. Indichiamo con $\epsilon_{11}, \epsilon_{22}, \epsilon_{12}$ gli strains nel piano x_1x_2 . Se l'external modeling è linearmente proporzionale alla variazione dello strain, è allora 'ragionevole' supporre che la rate di accrescimento della superficie nella direzione x_3 sia della forma

$$U = k_{11} (\epsilon_{11} - \epsilon_{11}^0) + k_{22} (\epsilon_{22} - \epsilon_{22}^0) + k_{12} (\epsilon_{12} - \epsilon_{12}^0) \quad (2.75)$$

ove k_{11}, k_{22}, k_{12} e $\epsilon_{11}^0, \epsilon_{22}^0, \epsilon_{12}^0$ sono costanti (parametri da determinare mediante fitting). Se il segno di U è positivo, si ha aumento della superficie per deposito di materiale, mentre, se è negativo si ha assorbimento.

La (2.75) è insoddisfacente per diversi motivi. In particolare, essa non tiene conto dell'effetto di remodeling dovuto alla trazione superficiale (normal e shear stress che agiscono sulla superficie) come è peraltro osservato sperimentalmente in procedure di protesi ortopediche. Per includere tali effetti si può assumere

$$U = k_{ij} [\epsilon_{ij}^2 - (\epsilon_{ij}^0)^2] \quad (2.76)$$

ove gli indici assumono i valori 1, 2, 3 e si utilizza la convenzione della sommazione in corrispondenza agli indici ripetuti.

Per un'altra proposta di modello matematico, si veda, ad esempio [1071].

Una volta fissate le equazioni costitutive, la distribuzione degli strains e degli stress in un osso può essere determinata mediante i metodi della meccanica dei continui, come mostrato in Appendice A. E' superfluo sottolineare che il punto 'delicato' della modellizzazione è la scelta delle equazioni costitutive, che rappresentano il 'ponte' tra il modello e i dati sperimentali.

Nella discussione precedente si è posto l'accento sugli aspetti meccanici.⁵⁸ La discussione non sarebbe completa senza ricordare che l'accrescimento delle ossa oltre che dagli stress applicati è modulato dal sistema endocrino.⁵⁹

Un altro aspetto che la discussione precedente ha messo in evidenza è l'importanza che la circolazione del sangue (cfr. Figura 2.65) ha rispetto ai cambiamenti stress-dependent che hanno luogo nell'osso.

In realtà, l'emodinamica dell'osso è difficile da studiare a causa delle piccole dimensioni dei vasi sanguigni e la loro 'inaccessibilità' ad osservazioni dirette. Un metodo indiretto di osservazione del flusso sanguigno si basa sulla misurazione della distribuzione della temperatura e dei cambiamenti della temperatura nell'osso, nell'ipotesi che il trasporto di calore sia proporzionale al flusso sanguigno. Un altro metodo utilizza la perfusione con materiale radioattivo

⁵⁸ *The importance of the mechanical aspects is obvious: not only to intellectual speculation, but also to clinical applications in orthopedics. If we know these aspects well, then we can control bone remodeling through mechanical stresses that can be applied through exercises, either voluntarily or with the help of mechanical devices. Exercise is man's most basic approach to health.* [431].

⁵⁹ *The endocrine STH (somatotrophic or growth hormone) affects all growing tissues; it increases all cell division and all subsidiary processes, such as total protein synthesis, net protein synthesis, total turnover, and tissue growth. The endocrine ACH (adrenal-cortical hormone) has the opposite effect; it affects all tissues and it decreases all cell division and subsidiary processes. Estrogens, on the other hand, selectively decrease cell division and subsidiary processes; they affects cartilage and lamellar bone. Furthermore, the normality of bone is significantly influenced by vitamins A, C, and D, and the calcium 'tone' is modulated by calcitonin. Thus, bone is a complex biochemical entity.* [431]

e la misurazione della radioattività ritenuta nell'osso. Si tratta, in un certo senso, di risolvere *problemi inversi*.

2.5.2 Modello di funzionamento della cartilagine

La cartilagine e l'osso sono formati dagli stessi tre elementi di tessuto: cellule immerse in una 'matrix' intracellulare, permeate da un sistema di fibre. Agli inizi della vita, la maggior parte dello scheletro è di tipo cartilagineo, per trasformarsi successivamente, in buona parte, in osso. In un adulto la cartilagine rimane sulle superfici articolari come giunzioni sinoviali (synovial joints), nelle pareti del torace, la laringe, la trachea, i bronchi, il naso, le orecchie, e come masse isolate nella scatola cranica.

I vari tipi di cartilagine sono caratterizzati dalla differente natura delle fibre che costituiscono la matrix.⁶⁰

Rinviando ad esempio al [link 67](#) per uno studio anatomico più approfondito del tessuto cartilagineo, e a [431] per un'analisi delle proprietà reologiche dei vari tipi di cartilagine, nel seguito esamineremo un possibile modello matematico per analizzare la funzione di 'lubrificazione' della cartilagine di tipo articolare.

Assimilando la cartilagine ad un mezzo poroso contenente un fluido, consideriamo uno strato di tale mezzo, di spessore, inizialmente uniforme, h_0 e con estensione infinita nel piano x, y . Mentre la base dello strato ($z = 0$) è vincolata ad una base (infinita) rigida, l'altra faccia ($z = h_0$) è libera (*free surface*) (cfr. per un'illustrazione schematica Figura 2.67).

Supponiamo ora che lo strato poroso sia istantaneamente caricato (loaded) mediante un cilindro rigido, con asse parallela a y , di raggio a ($a \gg h_0$) e che esercita una forza totale W nella direzione z .

Supponendo che il materiale solido di cui è costituito il mezzo poroso (il materiale matrice) sia elastico (ad esempio, di tipo Hookeano, o, con più coerenza biologica, con modulo elastico proporzionale al normal stress), si ha che in conseguenza del carico, il mezzo poroso si deforma e il fluido si muove attraverso i pori. Si supponga che tale flusso sia adeguatamente descritto dalla *legge di Darcy*

$$\mathbf{v}_f = -\frac{K}{\mu} (\text{grad } p - \rho_f \mathbf{g})$$

ove \mathbf{v}_f è la velocità (macroscopica) del fluido, ρ_f è la densità del fluido, μ la 'shear viscosity' del fluido, p la pressione (macroscopica) del fluido, \mathbf{g} l'accelerazione di gravità e K è la *permeabilità* del mezzo poroso. Per semplicità, il cilindro e la base sono supposti impermeabili.

Il 'normal stress' che agisce sul cilindro all'interfaccia con il mezzo poroso è uguale alla somma dello stress nel materiale matrice e la pressione del fluido. Sulla 'free surface' dello strato non vi è impedimento all'uscita e al rientro del fluido attraverso la superficie.

⁶⁰Accordingly, cartilage is often classified into hyaline cartilage (from hyalos, meaning glass), white fibrocartilage (containing much collagen), and yellow elastic fibrocartilage (containing a rich elastin network). Costal, nasal, tracheo-bronchial and all temporary cartilages, as well as most articular cartilages, are of the hyaline variety. White fibrocartilage is found in intervertebral discs, articular discs, and the lining of bony grooves that lodge tendons. Yellow elastic fibrocartilage is found in the external ears, larynx, epiglottis, and the apices of the arytenoids. ... The articular cartilage at the ends of long bones provides lubrication for the surfaces of the joints, and serves as a shock absorber to impact loads and as a load bearing surface in normal function. ... A modern view of cartilage is that it is a complex tissue with a definite ultrastructural fibrous arrangement, biologically active, and rheologically complex. [431]

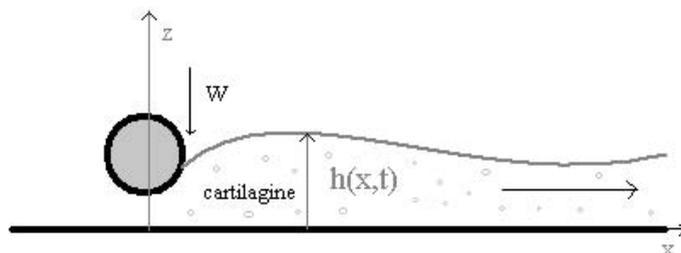


Figura 2.67: Deformazione della cartilagine.

Supponendo che il carico W sia una funzione del tempo t , il problema è quello di calcolare la variazione nel tempo dello spessore $h(x, t)$ dello strato.

Lasciamo, come utile esercizio, la costruzione mediante le usuali equazioni di conservazione della massa e del momento del modello matematico e, come interessante argomento di ricerca, la sua analisi teorica e numerica. Per problemi analoghi nell'ambito dell'ingegneria, si veda [82], [616].

2.6 Fisiologia renale

Il sistema renale adempie a due funzioni principali: in primo luogo, provvede all'escrezione della maggior parte dei prodotti terminali del metabolismo corporeo, e, in secondo luogo, controlla le concentrazioni della maggior parte dei costituenti (sodio, cloro, potassio, magnesio, ...) dei liquidi dell'organismo. Controlla, inoltre, il volume del sangue, il volume del liquido extracellulare, l'osmolarità dei liquidi corporei, e regola la pressione del sangue attraverso il sistema renina/angiotensina.⁶¹

L'argomento, ma più in generale l'interesse della matematica nello studio dei sistemi fisiologici, ci sembra ottimamente introdotto dalle seguenti considerazioni.

- *Mathematical models are emerging in the biological and medical sciences. The highly publicized genome project has important aspects which require statistics, pattern recognition, and large-scale optimization methods. Less publicized but longer-term challenges are developing in other areas of biology such as physiology. Take, for instance, the kidney whose function is to regulate the composition of the blood by maintaining a desired level of concentration of critical substances like salt. If a person consumes too much salt, the kidney will have to excrete urine in which the salt concentration is greater than in the blood. One million tiny tubes around the kidney, called nephrons, have the task of absorbing salt from the blood into the kidney. They do it through contact with blood vessels by a transport process in which osmotic pressure and filtration play a role. Biologists have identified the body tissues and substances which are involved in this process, but the precise rules of the process are only barely understood. An initial mathematical model of the renal process, simple as it is, is already shedding some light on the formation of urine and on decisions made by the kidney on whether, for example, to excrete a large volume of dilute urine or a small volume of concentrated urine. However,*

⁶¹La renina è un enzima prodotto dal rene e immesso nel sistema circolatorio, usualmente a seguito di una diminuzione della quantità di sangue che arriva al rene. Esso interagisce con una sostanza prodotta dal fegato per produrre l'angiotensina, che a sua volta, 'riducendo' il diametro dei vasi sanguigni, aumenta la pressione del sangue.

we are only at the very early stage of understanding of this mechanism. A more complete model may include PDE, stochastic equations, fluid dynamics, elasticity theory, filtering theory, and perhaps other tools that we do not yet have.

Heart dynamics, calcium dynamics, the auditory process, cell adhesion and motility (vital for physiological processes such as inflammation and wound healing) and biofluids are other topics in physiology where recent mathematical studies have already made some progress; much more is still to come.

Other areas where mathematics is poised to make important progress include the growth process in general and embryology in particular, cell signaling, immunology, emerging and re-emerging infectious diseases, and ecological issues such as global phenomena in vegetation and modeling animal grouping. And, of course, we must not forget the human brain, nature's best computer, with all its complex sensors and actuators and emotions and dreams! Biological processes are inherently very complex, and the mathematical challenges will undoubtedly occupy researchers for many decades, perhaps centuries.

A. Friedman, *Reflections on the Future of Mathematics*, cfr. [link 74](#)

- ... other organ systems under intense investigation, which cannot be understood without the help of mathematics, include the kidney and pancreas. The kidney's countercurrent mechanism achieves a substantial separation of water and solutes, which determines, under the influence of antidiuretic hormone, whether a dilute or concentrated urine will be excreted. A key difficulty in this field is that the basic laws governing the transport of ions and molecules (e.g., Na^+ , Cl^- , urea, and water) across the walls of renal tubules are quite different in different parts of the nephron (the fundamental unit of renal function), and are in many cases unknown. Differential equation models are leading to considerable insights in this area by illustrating the physiological consequences of different assumptions and therefore suggesting experiments critical in distinguishing the possibilities (Stephenson, 1972 [1050], Layton 1989 [699], Weinstein and Windhager 1985 [1141]). The many nephrons in a kidney are spatially distributed in a particular way; modeling will be invaluable in helping us to understand the reasons.

Mathematics and Biology: The Interface. Challenges and opportunities, [774].

Nel seguito, per motivi di 'spazio', l'interesse sarà rivolto principalmente alla funzione 'escretoria' del rene, ossia al processo mediante il quale si forma l'urina e i prodotti di 'scarto' vengono eliminati dalla circolazione sanguigna. Al lettore 'volenteroso' lasciamo l'indagine sulla funzione, altrettanto fondamentale, di controllo del sistema renale sui liquidi corporei.

Nel successivo paragrafo introdurremo alcuni elementi di base di anatomia e di fisiologia del rene. Per un opportuno approfondimento e riferimento si veda, ad esempio, [500], [435], [1064], [666], [1086], [140], [1010], [link 71](#).

2.6.1 Nozioni introduttive di anatomia funzionale

Le unità operative primarie del rene (rappresentato in maniera schematica in Figura 2.68) sono i nefroni, in numero (nell'uomo) di circa un milione in ognuno dei due reni (30000, ad esempio, nel topo) e connessi tra loro in parallelo. Ciascun nefrone (*nephron*) è in grado di formare, 'in proprio', urina, per cui l'analisi funzionale del rene può essere ricondotta, in prima approssimazione, a quella di un singolo nefrone. Naturalmente, visto il grande numero dei nefroni e l'esistenza di interazioni tra di loro, una comprensione più adeguata dell'intero organo non può prescindere dall'indagine sulla dinamica globale.

Con riferimento alla Figura 2.69, le principali unità funzionali del nefrone sono il glomerulo (*glomerulus*), attraverso il quale il fluido è filtrato dal sangue; l'apparato iuxtaglomerulare (*juxtaglomerular apparatus*), che controlla il flusso glomerulare; e un lungo tubulo (*long tubule*),

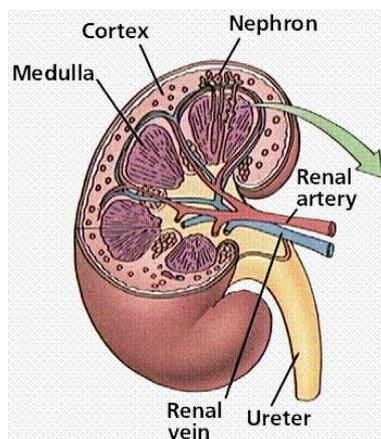


Figura 2.68: Schema del rene (kidney).

nel quale il liquido filtrato, durante il suo percorso verso la pelvi renale, viene trasformato in urina.

Il sangue entra nel glomerulo attraverso l'arteriola afferente (*afferent arteriole*), localizzata nella zona corticale (*renal cortex*), e ne fuoriesce attraverso l'arteriola efferente (*efferent arteriole*).

2.6.2 Il glomerulo. Modello matematico

Il primo stadio nella formazione dell'urina è la produzione di un 'filtrato' del plasma sanguigno. Il glomerulo, il filtro principale, è un 'network' di circa una cinquantina di capillari paralleli, ricoperti da cellule capillari e racchiusi nella capsula di Bowman (*Bowman's capsule*). La pressione del sangue nel glomerulo determina la filtrazione di liquido nella capsula di Bowman, trasportando nel liquido le sostanze disciolte di peso molecolare basso. La membrana glomerulare è quasi completamente impermeabile a tutte le proteine del plasma, e pertanto il filtrato glomerulare è identico al plasma salvo che esso non contiene quantità significative di proteine.⁶²

La quantità di filtrato prodotto ogni minuto è chiamata velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, intorno al valore 125 ml/min in un soggetto normale). La frazione di filtrazione (*filtration fraction*) è la frazione del flusso plasmatico renale che diventa filtrato glomerulare. Poiché il flusso plasmatico normale attraverso ambedue i reni è di 650 ml/min, la frazione di filtrazione media è approssimativamente $125/650$, ossia circa 20%. In generale, più del 99% del filtrato glomerulare viene riassorbito durante il passaggio attraverso i tubuli, con la rimanente parte che passa nell'urina. In pratica, i tubuli provvedono a separare le sostanze che devono essere trattenute nell'organismo da quelle invece che devono essere eliminate con l'urina.

⁶²Anche se, in prima approssimazione, la membrana glomerulare ha un comportamento simile ad altri capillari dell'organismo, essa presenta alcune peculiarità. In particolare, essa è costituita (cfr. Figura 2.70) da tre strati principali: 1) lo strato endoteliale del capillare, 2) una membrana basale e 3) uno strato di cellule epiteliali. Nonostante tale numero di strati, la membrana glomerulare è da 100 a 1000 volte più permeabile di quella solita dei capillari, e questo a motivo della particolare struttura di ciascuno dei tre strati.

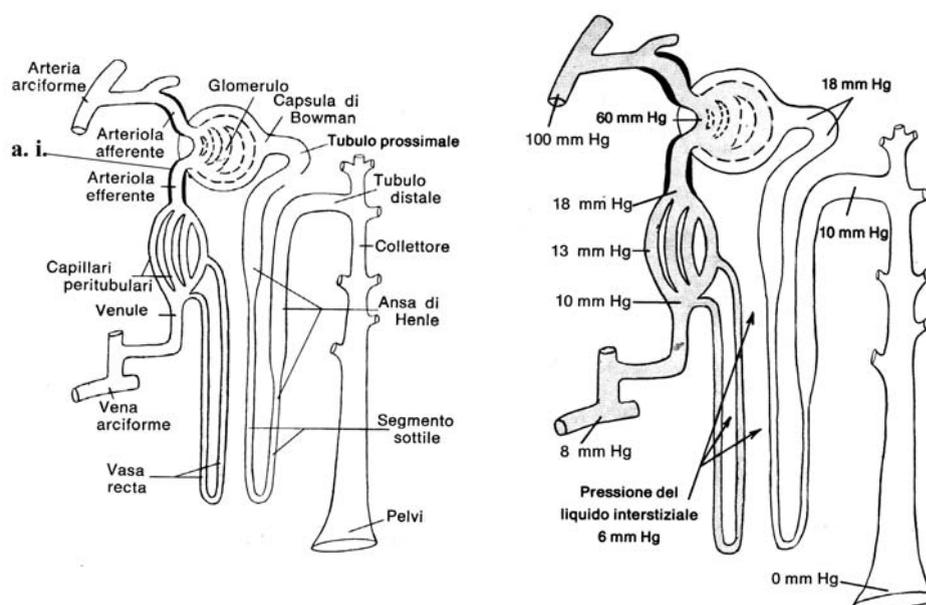


Figura 2.69: (I) Schema funzionale del nefrone (a.i.: apparato iuxtaglomerulare, dettagliato in Figura 2.72). (II) Pressioni a differenti livelli dei vasi e dei tubuli del nefrone e nel liquido interstiziale ([500]).

Per riassumere, il meccanismo principale con il quale il nefrone libera il plasma dalle sostanze di rifiuto⁶³ consiste in un processo di filtrazione seguito da un riassorbimento selettivo.

La velocità di filtrazione glomerulare è determinata da tre tipi di pressione: la *pressione glomerulare*, ossia la pressione nei capillari del glomerulo, la *pressione nella capsula di Bowman*, che si oppone alla filtrazione, e la *pressione colloidale-osmotica nei capillari glomerulari*.⁶⁴

⁶³Le sostanze che devono essere eliminate sono in particolare i prodotti terminali del metabolismo, come urea, creatina, acido urico ed urati. Inoltre, vi sono molte altre sostanze, come ioni sodio, potassio, cloruri, nonché ioni idrogeno, che tendono ad accumularsi in quantità eccessiva nell'organismo ed è pure compito del nefrone l'eliminazione dell'eccesso di tali sostanze dal plasma.

⁶⁴Quando una sostanza è disciolta, ad esempio, in acqua, la concentrazione delle molecole d'acqua nella soluzione è inferiore a quella nell'acqua pura; l'aggiunta del soluto infatti fa in modo che la soluzione occupi un volume maggiore rispetto a quello occupato dalla sola acqua. Se da un lato di una membrana permeabile all'acqua, ma non al soluto, viene posta la soluzione e dall'altro lato un uguale volume d'acqua, le molecole d'acqua diffondono lungo il loro gradiente di concentrazione nella soluzione. Questo processo, e cioè la diffusione delle molecole di *solvente* nella regione in cui vi è una maggior concentrazione di un *soluto* al quale la membrana è impermeabile, viene definito *osmosi*. Si tratta di un fenomeno di estrema importanza in fisiologia. La tendenza del solvente a muoversi verso una zona di maggior concentrazione del soluto può essere impedita, applicando un'opportuna pressione. La pressione necessaria ad impedire la migrazione del solvente si chiama *pressione osmotica effettiva*. La pressione osmotica dipende dal numero, e non dal tipo di particelle in soluzione. In una soluzione ideale la pressione osmotica (P) è tale che $PV = nRT$, ove V è il volume, R la costante dei gas, n il numero di particelle e T la temperatura assoluta. E' opportuno ricordare che i liquidi dell'organismo non sono, in generale, delle soluzioni ideali. In effetti, se le particelle interagiscono reciprocamente mediante legami chimici o fisici, l'effetto osmotico cambia. Così gli ioni sodio e cloro in soluzione hanno un grande potere di attrazione reciproca per cui né l'uno né l'altro di questi ioni può muoversi del tutto liberamente. A causa dell'attrazione ionica (e di altre forme di attrazione più deboli), l'effettivo valore della pressione osmotica dei *liquidi corporei* rappresenta solo circa il 93 per cento del valore teorico calcolabile in base al numero delle singole particelle.

Da quanto detto, segue l'opportunità di esprimere la concentrazione in funzione del numero di particelle,

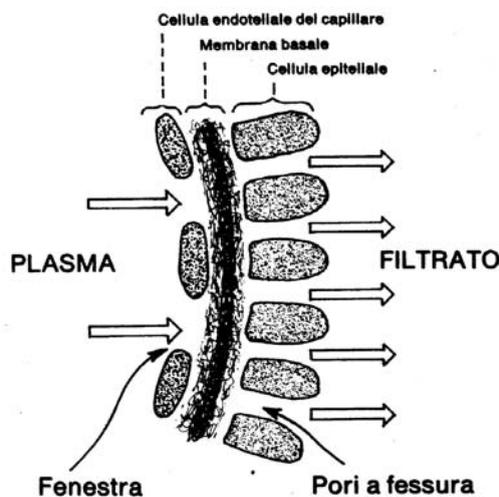


Figura 2.70: Struttura funzionale della membrana glomerulare ([500]).

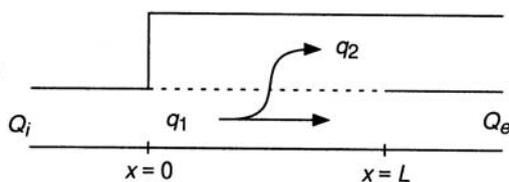


Figura 2.71: Rappresentazione schematica della filtrazione glomerulare.

Il filtro glomerulare può essere descritto in termini matematici nel seguente modo. Con riferimento alla Figura 2.71, i capillari glomerulari sono rappresentati da un tubo monodimensionale con flusso q_1 e, analogamente la capsula di Bowman, che avvolge i capillari, è rappresentata da un tubo monodimensionale con flusso q_2 . Indicando con P_1 e P_2 le pressioni idrostatiche nei tubi 1 e 2, e con π_c la pressione osmotica delle proteine nel sangue, si ha

$$\frac{dq_1}{dx} = K_f (P_2 - P_1 + \pi_c) \quad (2.77)$$

ove K_f è il *coefficiente di filtrazione*. La pressione osmotica delle proteine (sospese nel plasma) è data da

$$\pi_c = RTc \quad (2.78)$$

anziché in termini di massa; l'unità utilizzata è l'*osmole*. Più precisamente, una osmole esprime il numero di particelle (molecole) che è contenuto in 1 grammo-molecola di soluto non dissociato. Alla normale temperatura del corpo, di 38°C , una concentrazione di 1 osmole per litro determina nella soluzione una pressione osmotica di 19.300 mmHg. Similmente, la concentrazione di 1 milliosmole per litro è equivalente a 19.3 mmhg di pressione osmotica.

ove c , la concentrazione espressa in moli per litro, è una funzione di x , in quanto la sospensione diviene sempre più concentrata all'avanzare nel glomerulo. Ricordiamo che T indica la temperatura assoluta e R è la costante universale dei gas ($= kN_A$, k costante di Boltzmann e N_A numero di Avogadro). La pressione osmotica π_c può essere espressa in funzione di q_1 nel seguente modo. Dal momento che le proteine non sono 'catturate' dal filtro, si ha la seguente equazione di conservazione

$$c_i Q_i = c q_1$$

ove c_i e Q_i sono, rispettivamente, la concentrazione e il flusso in input. Si ha allora

$$\pi_c = \pi_i \frac{Q_i}{q_1}$$

con $\pi_i = RTc_i$.

Usualmente (cfr. bibliografia citata) vengono fatte altre semplificazioni. Si suppongono, ad esempio, P_1 e P_2 costanti. In questo modo, il modello si 'banalizza' dal punto di vista matematico, in quanto l'equazione differenziale (2.77) può essere risolta in forma analitica. In compenso, si ottengono alcune semplici relazioni che sono di interesse nelle applicazioni cliniche.

All'eliminazione delle varie semplificazioni introdotte corrisponde un 'crescendo', da una parte, della complessità matematica e, dall'altra, della comprensione fisiologica del meccanismo.

Le generalizzazioni possono essere in diverse direzioni: aspetto geometrico più 'realistico', proprietà reologiche dei fluidi e della membrana più 'biologiche', dipendenza dal tempo e equazioni di moto più 'adeguate',... Il tipo di problema è chiaro: moto di fluidi, separati da una membrana semipermeabile e, possibilmente, deformabile. In realtà, si tratta di un campo sostanzialmente 'inesplorato', ma di sicuro interesse applicativo.

Per il seguito ci limiteremo a focalizzare l'attenzione su un aspetto particolare, ossia la dipendenza della filtrazione dalla pressione arteriosa e l'esistenza di un meccanismo di controllo, che, in un certo senso, può giustificare in parte l'ipotesi di 'stazionarietà' utilizzata in precedenza nel modello 'semplificato'.

2.6.3 Apparato iuxtaglomerulare. Controllo feedback

Intuitivamente, ci si può aspettare che un aumento della pressione arteriosa (a livello della arteriola afferente) provochi un aumento proporzionale nell'ambito del nefrone e determini di conseguenza un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e un cambiamento nella concentrazione del filtrato. In realtà, tale effetto è 'mitigato' da un meccanismo di autoregolazione (*controllo feedback*), che ha luogo, interamente o 'quasi', a livello dell'apparato iuxtaglomerulare.

In maniera schematica, quando la pressione arteriosa aumenta (diminuisce), si determina (in base alla rilevazione della concentrazione del filtrato che è defluito nel tubulo) nel nefrone una vasocostrizione (vasodilatazione) dell'arteriola afferente e, contemporaneamente, una vasodilatazione (vasocostrizione) nell'arteriola efferente con un effetto complessivo di stabilizzazione della pressione.⁶⁵

⁶⁵A low flow rate causes excessive reabsorption of Na^+ and chloride ions in the ascending limb of the loop of

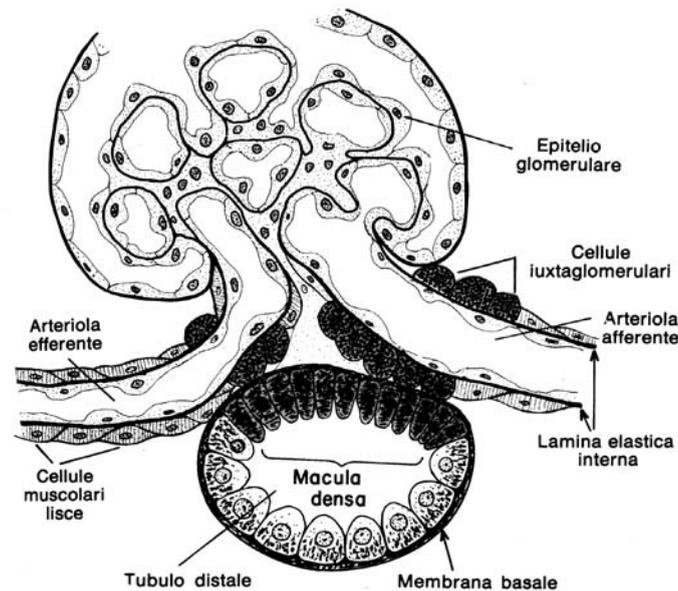


Figura 2.72: Struttura dell'apparato iuxtaglomerulare, che illustra il suo possibile ruolo di controllo feedback della funzione del nefrone ([500]).

Il fatto che il meccanismo di autoregolazione dipenda dalla concentrazione del filtrato nel tubulo (in particolare nell'ansa di Henle), rende evidente la necessità di completare il modello matematico precedente con la descrizione del *meccanismo di riassorbimento e di secrezione nei tubuli*.

Il filtrato glomerulare che entra nella porzione tubulare del nefrone passa prima (cfr. Figura 2.69) nel tubulo prossimale (*proximal tubule*), poi nell'ansa di Henle (*loop of Henle*), quindi nel tubulo distale (*distal tubule*), e, infine, nel dotto collettore (*collecting duct*). Tali tubuli sono avvolti da capillari, chiamati i capillari peritubulari, che riassorbono il fluido che è stato estratto dai tubuli.

I meccanismi di trasporto attraverso la membrana tubulare, essenzialmente identici a quelli che operano a livello di altre membrane dell'organismo, possono essere distinti in meccanismi di *trasporto attivo* (un processo che agisce contro un gradiente di concentrazioni⁶⁶) e in meccanismi di *diffusione passiva* (un processo che deriva da un gradiente nelle concentrazioni). A titolo di esempio, in Figura 2.73 è rappresentato in forma schematica il meccanismo di riassorbimento dell'acqua e dei soluti nel tubulo prossimale, che ha lo scopo di estrarre la maggior parte

Henle, resulting in too large a decrease of these ionic concentrations at the end of the loop. The macula densa cells respond to decreases of Na^+ concentration (by a mechanism not completely understood), by releasing a vasodilator that decreases the resistance of the afferent arterioles. Simultaneously, the juxtaglomerular cells release renin, an enzyme that enables the formation of angiotensin II, which constricts the efferent arterioles. The simultaneous effect of these is to increase the flow of filtrate through the glomerulus. ([638]).

⁶⁶ossia, il trasporto avviene da una zona di minore ad una di maggiore concentrazione, e non può essere spiegato con un movimento lungo un gradiente elettrico. Il processo attivo, che richiede energia, è eseguito da 'pompe' proteiche presenti nelle membrane cellulari e l'energia viene fornita dal metabolismo cellulare tramite l'adenosintrifosfato (ATP).

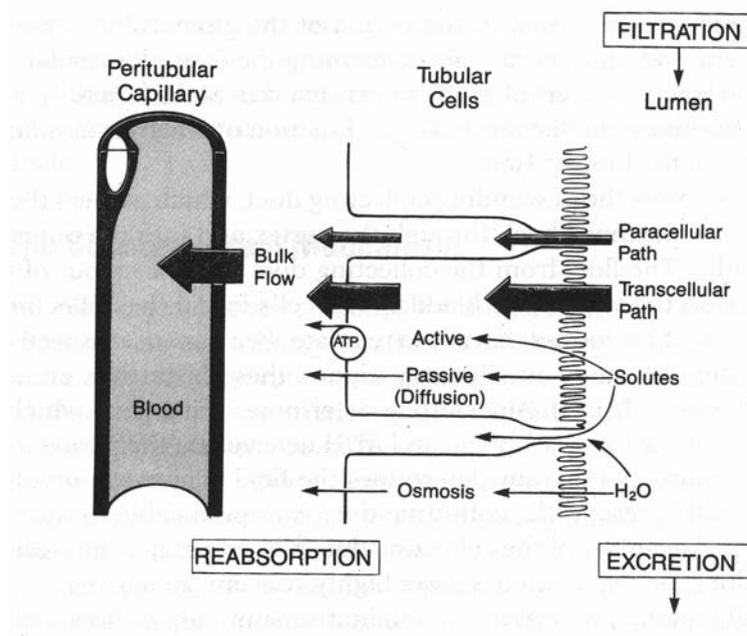


Figura 2.73: Schema del meccanismo di riassorbimento di acqua e di soluti nel tubulo prossimale.

dell'acqua e delle sostanze chimiche dissolte (elettroliti, glucosio, vari aminoacidi, ...), che devono essere riassorbite nella circolazione sanguigna, concentrando, nel contempo, i prodotti di scarto del metabolismo.

Trattandosi di questioni tecniche, piuttosto 's sofisticate', rinviando, per una descrizione dettagliata, alla letteratura precedentemente indicata. Ci limiteremo, come utile indicazione per un lettore con interessi matematici, a segnalare il tipo di problema che è alla base della modellizzazione matematica.

Il tubulo viene rappresentato mediante uno schema a compartimenti (tubulo prossimale, ansa di Henle discendente, ansa ascendente, tubulo distale,...). Assumendo, allora, come incognite le concentrazioni dell'acqua e dei vari soluti nei singoli compartimenti, si ottiene, applicando il principio di conservazione ai vari meccanismi di diffusione, un *sistema di equazioni alle derivate parziali non lineari di tipo trasporto*, ossia equazioni alle derivate parziali, nella variabile temporale e spaziale, del primo ordine con velocità del fluido che dipende dalle concentrazioni. Per maggiori dettagli, si può vedere, ad esempio, [216], [700] e il numero speciale della rivista *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 56, N.3, 1994.

Solo per dare un'idea, nel successivo paragrafo discuteremo brevemente un meccanismo che è basilare nella funzione renale (ma anche in altre situazioni fisiologiche, quali lo scambio di ossigeno tra l'acqua e il sangue attraverso le branchie di un pesce e lo scambio di ossigeno nella placenta tra la madre e il feto). Dalla discussione si avrà, in particolare, anche una motivazione della morfologia dell'ansa di Henle.

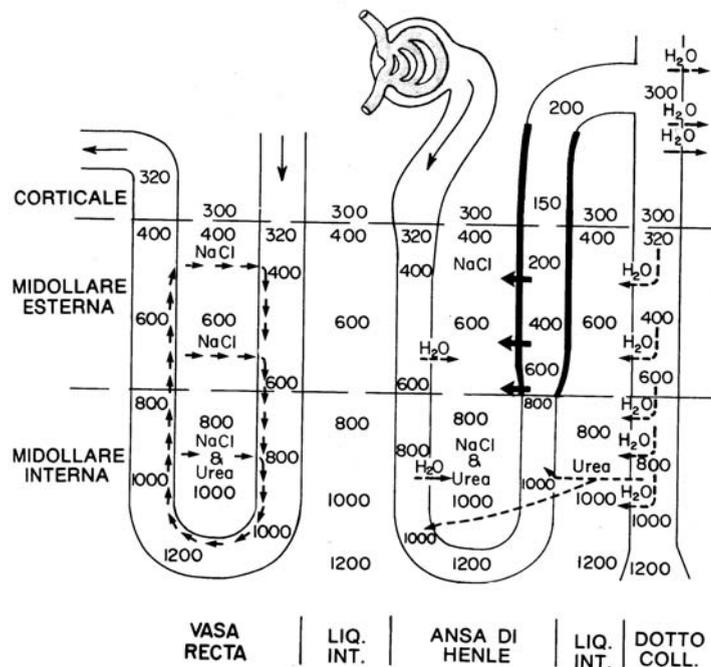


Figura 2.74: Il meccanismo di 'controcorrente' per la concentrazione dell'urina ([500]).

2.6.4 Meccanismo di controcorrente

Supponiamo che due liquidi, o gas, contenenti un soluto fluiscano lungo due tubi paralleli separati da una membrana permeabile. I soluti sono soggetti a scambi tra i liquidi in seguito a diffusione attraverso la membrana. La velocità di scambio (exchange rate) è influenzata dalla differenza di concentrazione attraverso la membrana, e il meccanismo di scambio è tanto più efficiente quanto più rimane alta la differenza delle concentrazioni.

Per studiare il fenomeno, consideriamo il caso semplice in cui il flusso è supposto unidimensionale e la exchange rate di soluto è una funzione lineare della differenza di concentrazioni.

Se C_1, C_2 indicano le concentrazioni nei due tubi (unidimensionali) e q_1, q_2 indicano le velocità dei due flussi si ha il sistema

$$\frac{\partial C_1}{\partial t} + q_1 \frac{\partial C_1}{\partial x} = d(C_2 - C_1) \quad (2.79)$$

$$\frac{\partial C_2}{\partial t} + q_2 \frac{\partial C_2}{\partial x} = d(C_1 - C_2) \quad (2.80)$$

Il problema matematico consiste nel calcolare le concentrazioni in uscita (per $x = L$), note le concentrazioni in ingresso (C_1^0, C_2^0 , per $x = 0$), la lunghezza della camera di scambio L , e le velocità di flusso q_1, q_2 . Nell'applicazione alla fisiologia renale, i due tubi sono, ad esempio, le due parti, discendente e ascendente, dell'ansa di Henle, o della vasa recta. In realtà, la situazione in questo caso è leggermente più complicata dal fatto che tra i due tubi vi è un interstizio, e che i due tubi sono connessi nella parte inferiore.

Per ricavare delle informazioni dal modello precedente, consideriamo il caso in cui i flussi sono nello stato stazionario, ossia le derivate temporali sono nulle. Sommando e integrando le due equazioni, si ottiene allora

$$q_1 C_1 + q_2 C_2 = k \quad (2.81)$$

con k costante (che riteniamo nota). Eliminando C_2 da (2.80) si ottiene

$$\frac{dC_1}{dx} = \frac{d}{q_1 q_2} (k - (q_1 + q_2) C_1)$$

da cui

$$C_1(x) = \kappa + (C_1(0) - \kappa) e^{-\lambda x}, \quad \kappa = \frac{k}{q_1 + q_2}, \quad \lambda = d \left(\frac{q_1 + q_2}{q_1 q_2} \right)$$

Si tratta ora di esaminare due casi: quando q_1 e q_2 sono dello stesso segno (cocurrent flow) e quando sono di segno contrario (countercurrent flow). Considerando il rapporto $C_1(L)/C_1^0$, è facile mostrare (cfr. per i dettagli, ad esempio, [638]) che *il trasferimento di un soluto è sempre più efficiente in una situazione di countercurrent che non in quella di cocurrent*, e questo giustifica la morfologia dei tubuli.

2.7 Sistema respiratorio

Il sistema respiratorio ha la funzione di trasferire gas tra i tessuti e l'aria esterna (*gas exchange*): l'anidride carbonica (CO_2 , *carbon dioxide*) che è prodotta dal metabolismo nei tessuti è trasportata dal sangue nei polmoni, dove viene dispersa nell'aria esterna, e l'ossigeno (O_2 , *oxygen*) che è fornito ai tessuti è 'estratto' dall'aria esterna attraverso i polmoni. Tutto questo è ottenuto (rapidamente⁶⁷) attraverso un'interazione coordinata dei polmoni con il sistema nervoso centrale, il diaframma e la muscolatura del torace, e il sistema circolatorio.

All'analisi degli aspetti più propriamente matematici del sistema, premettiamo alcune indispensabili nozioni di anatomia e fisiologia. Per un approfondimento, segnaliamo in particolare [500], [435], [1142], [link 75](#), [link 76](#).

2.7.1 Elementi di fisiologia funzionale

Le strutture principali del sistema respiratorio sono illustrate schematicamente nella Figura 2.75. Le cavità nasali hanno la funzione di riscaldare, in particolare attraverso l'ampia superficie dei turbinati (*conchae*) e del setto nasale, umidificare e filtrare l'aria inspirata.⁶⁸

⁶⁷'Gas exchange' richiede 0.25 secondi, ossia un 1/3 del tempo totale di transito di un globulo rosso. L'intero volume del sangue del corpo passa attraverso i polmoni ogni minuto, ossia 5 litri per minuto.

⁶⁸La presenza di peli a livello delle narici è importante per la rimozione di particelle grossolane, ma anche più importante è l'azione di arresto che nel passaggio attraverso il naso viene esercitata sulle particelle sospese nell'aria mediante *precipitazione per turbolenza*. Ossia, l'aria, passando attraverso le cavità nasali, incontra diverse sporgenze (turbinati, setto e pareti del rinofaringe), in maniera da essere spinta a mutare in continuazione direzione. Le particelle in essa sospese non riuscendo, a causa della loro massa e della loro inerzia, a mutare direzione con uguale rapidità vanno ad urtare sulle superfici di tali sporgenze. La superficie delle cavità nasali è interamente ricoperta da un sottile strato di muco, secreto dalla mucosa che le riveste. Inoltre, l'epitelio che 'tappezza' il tratto nasale delle vie aeree è formato da *cellule ciliate*, le cui ciglia si muovono continuamente in direzione della faringe. In definitiva, una volta che le particelle sono rimaste intrappolate nel muco, questo viene spostato verso la faringe (ad una velocità di circa 1 cm/min) e da qui, alla fine, eliminato (espettorato o

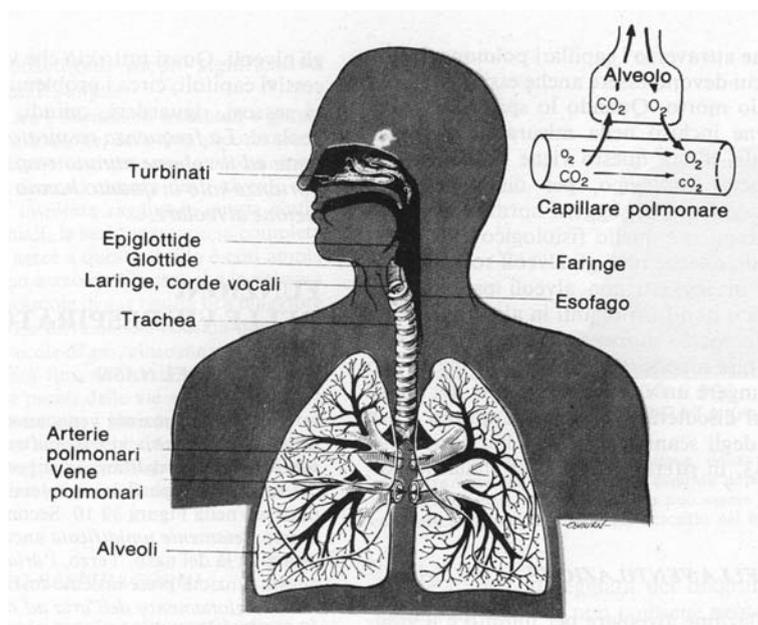


Figura 2.75: Rappresentazione schematica delle vie respiratorie ([500]).

La laringe (*larynx*, o ‘voice box’) contiene le corde vocali (vocal folds) che vibrano al passaggio dell’aria per produrre suoni.⁶⁹

Successivamente alla laringe il sistema respiratorio prosegue nella trachea e si sviluppa in una caratteristica serie di biforcazioni con condotti di diametro e lunghezza sempre più piccoli

deglutito).

Il meccanismo di turbolenza ora descritto è talmente efficiente da riuscire a catturare la quasi totalità delle particelle di diametro superiore a $4\text{-}6\ \mu$ (una dimensione inferiore a quella dei globuli rossi del sangue). Lasciamo al lettore (con interessi matematici) di ‘ideare’ un opportuno modello matematico per la simulazione di tale meccanismo.

Terminiamo, aggiungendo che delle rimanenti particelle, quelle con dimensioni comprese tra 1 e 5 micron si depositano nei piccoli bronchioli per precipitazione gravitazionale. Le particelle ancora più piccole (inferiori a 1 micron di diametro; ad esempio, le particelle del fumo di una sigaretta hanno una dimensione di circa 0.3 micron) possono *diffondere* in direzione delle pareti degli alveoli e aderire allo strato di fluido che le riveste, oppure rimanere sospese nell’aria ed espulse con l’espiazione.

⁶⁹Le corde vocali sono plicature, che vengono stirate e messe in posizione da vari muscoli specifici, situati entro l’ambito della laringe stessa. Rinviamo ad esempio a [500] per una descrizione dettagliata, diamo un breve cenno al ‘raffinato’ *meccanismo della vibrazione delle corde vocali*, che potrebbe essere oggetto di interessanti *modelli matematici* (moto di fluidi e mezzi biologici con proprietà reologiche particolari, viscoelastici, viscoelastoplastici, . . . Contrariamente all’intuizione, le corde vocali non vibrano nella direzione del flusso di aria, ma nel senso della lateralità. In maniera schematica, il meccanismo è il seguente: quando viene espirata aria, la pressione esercitata dal di sotto spinge le corde lateralmente, consentendo un rapido flusso di aria; questo provoca immediatamente una depressione tra le corde vocali in maniera che i margini di queste tornano ad avvicinarsi l’uno all’altro, interrompendo di nuovo il flusso d’aria; quindi di nuovo la pressione si innalza al di sotto e di nuovo fa spostare lateralmente i margini delle corde, e così via in modo vibratorio. Il tono dei suoni emessi dalla laringe può essere variato in due modi diversi: facendo tendere o rilasciare le corde vocali attraverso i muscoli intrinseci della laringe), o facendo variare la forma e lo spessore dei margini delle corde vocali (i diversi fasci dei muscoli tiroaritenoidi si contraggono in modo che i margini delle corde vocali diventino taglienti e sottili per suoni di frequenza alta e larghi e spessi per suoni di frequenza bassa.

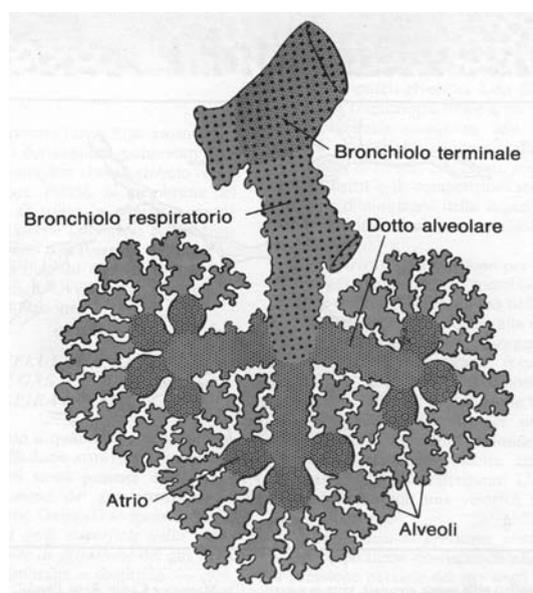


Figura 2.76: Unità respiratoria ([500]).

man mano si procede in profondità nel tessuto polmonare, terminando, dopo circa 23 livelli di biforcazioni negli *alveoli*.

Con riferimento alla Figura 2.76, il bronchiolo terminale rappresenta il livello più profondo dell'albero bronchiale al quale l'aria inspirata può fluire per *gradiente di pressione*. Oltre il bronchiolo terminale, il movimento dei gas è principalmente dovuto alla *diffusione* secondo gradienti di concentrazione.⁷⁰

⁷⁰Ricordiamo qualche elemento di *meccanica della respirazione*, che presenta molteplici aspetti interessanti per la modellistica matematica. I polmoni e la parete toracica sono strutture, in prima approssimazione, elastiche (solo circa il 10% del polmone è occupato da tessuto 'solido', mentre il rimanente è riempito da aria e sangue). Normalmente, lo spazio fra i polmoni e la parete toracica non contiene che un sottile strato di liquido e i polmoni scivolano facilmente sulla parete stessa, ma offrono resistenza ad esserne staccati, nella stessa maniera in cui due vetriini umidi scivolano l'un sull'altro, ma resistono alla separazione. La pressione in questo 'spazio' tra i polmoni e la parete toracica (pressione intrapleurica) è subatmosferica. I polmoni vengono stirati dall'espansione che si verifica alla nascita e, alla fine di ogni espirazione tranquilla, la loro tendenza a rimpicciolirsi esercita sulla parete toracica una trazione controbilanciata dalla tendenza elastica della parete stessa a dilatarsi. L'inspirazione è un processo attivo. La contrazione dei muscoli inspiratori aumenta il volume intratoracico. Nella inspirazione tranquilla, la pressione intrapleurica, che all'inizio è di circa -2.5 mmHg (rispetto alla pressione atmosferica), scende a -6 mmHg, obbligando i polmoni ad espandersi. La pressione nelle vie aeree diventa di conseguenza leggermente negativa, e entra aria nei polmoni. Terminata l'inspirazione, la retrazione elastica dei polmoni riporta il torace nella posizione espiratoria, nella quale le forze elastiche contrarie dei polmoni e della parete toracica si fanno equilibrio. Durante questo processo (espirazione), la pressione nei polmoni diviene leggermente positiva, e ciò determina la fuoriuscita di aria. L'espirazione nel respiro tranquillo è passiva, nel senso che nessuno dei muscoli che riducono il volume intratoracico si contrae. Essi entrano, invece, in funzione durante uno sforzo inspiratorio 'intenso'.

Tra la trachea e gli alveoli, le vie aeree si dividono, come già ricordato, 23 volte. Le prime 16 generazioni, costituite dai bronchi, dai bronchioli e dai bronchioli terminali, formano la zona di *conduzione* delle vie aeree, adibita all'ingresso e all'uscita dei gas. Le restanti 7 generazioni formano la zona di transizione e quella respiratoria dove avviene lo scambio gassoso, e sono costituite dai bronchioli respiratori, dai dotti alveolari e dagli alveoli. Queste molteplici divisioni *aumentano gradualmente l'area trasversale totale delle vie aeree* (cfr.

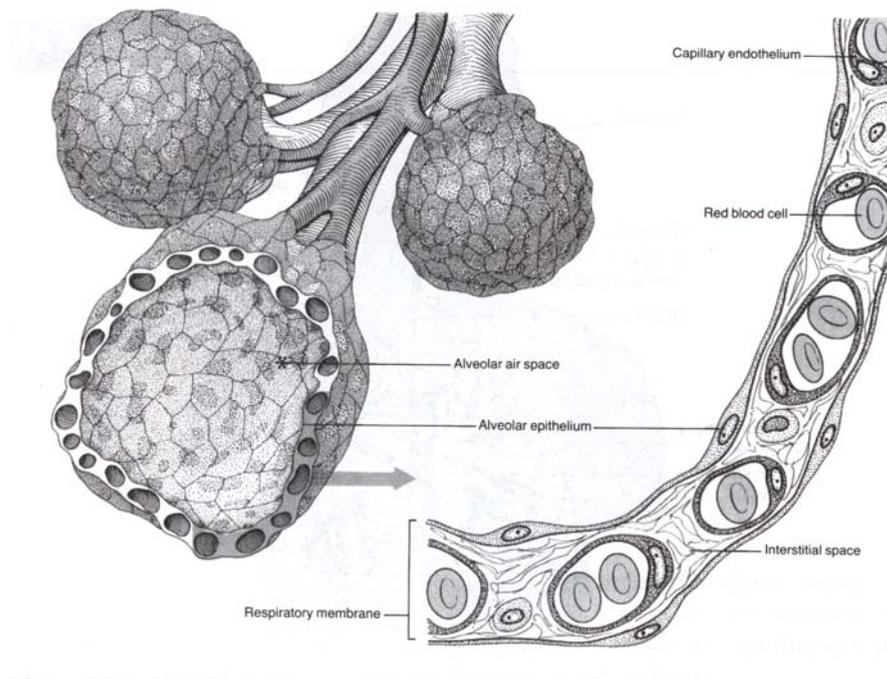


Figura 2.77: Gli alveoli del polmone sono coperti da una rete estesa di capillari che formano uno strato sottile di sangue per lo scambio di gas ([303]).

Con riferimento alla Figura 2.77, gli alveoli, ‘piccoli sacchi’ d’aria (diametro medio di circa 0.25 mm, e in numero complessivo di circa 300 milioni), forniscono la superficie attraverso la quale avviene lo scambio dei gas.

Le pareti alveolari, molto sottili, presentano all’interno un reticolo estremamente fitto di capillari interconnessi tra loro che costituisce uno ‘strato’ vascolare continuo (il flusso ematico nella parete alveolare è anche descritto come una ‘lamina’ di sangue che scorre).

La membrana, attraverso la quale avvengono gli scambi gassosi tra l’aria alveolare ed il sangue polmonare si chiama membrana respiratoria (*respiratory membrane*). Il suo spessore medio è di circa $0.5 \mu\text{m}$, mentre il diametro medio dei capillari polmonari è di circa $8 \mu\text{m}$.

Capitolo 6, *Modellizzazione frattale*; la circonferenza totale delle vie aeree alla 16^a generazione (bronchioli terminali) è circa 2000 volte la circonferenza della trachea e la superficie totale di un polmone è circa 80 metri quadrati). Di conseguenza, la velocità del flusso d’aria nelle vie aeree di piccola dimensione scende a valori molto bassi. In esse, *sul fenomeno della conduzione prevale quello della diffusione*.

Nel processo della ventilazione polmonare, è importante la quantità di aria che viene sostituita ad ogni minuto da nuova aria atmosferica nelle aree polmonari a livello delle quali hanno luogo gli scambi gassosi: alveoli, sacchi alveolari, dotti alveolari e bronchioli respiratori. Tale quantità è chiamata ventilazione alveolare (*alveolar ventilation*). La ventilazione alveolare è uno dei principali fattori da cui dipendono la concentrazione dell’ossigeno e quella dell’anidride carbonica negli alveoli.

2.7.2 Scambio di gas alveolo-capillare

Ricordiamo che, a differenza dei liquidi, i gas si espandono per occupare tutto lo spazio disponibile, e il volume occupato da un dato numero di molecole di un gas ad una data temperatura e pressione è (idealmente) indipendente dalla natura del gas. Dalla equazione di stato dei gas ideali si ha: $P = nRT/V$, con P la pressione, n numero di moli, R costante dei gas, T temperatura assoluta e V il volume. Pertanto, la pressione esercitata da un dato gas in una miscela di più gas, ossia la sua *pressione parziale*, è uguale alla pressione totale moltiplicata per la frazione della quantità totale del gas che esso rappresenta.⁷¹

Se un gas con una pressione parziale P_S è in contatto con un liquido, la concentrazione allo stato stazionario (steady-state concentration) U di gas nel liquido è data da

$$U = \sigma P_S \quad (2.82)$$

ove σ è la *solubilità* del gas nel liquido. La pressione parziale di un gas disciolto con concentrazione U può essere, allora, calcolata da U/σ .

Supponiamo, ora, che un gas con pressione parziale P_g sia portato a contatto con un liquido nel quale lo stesso gas è disciolto con concentrazione U , e quindi con pressione parziale U/σ .

Se U/σ non è uguale a P_g , vi sarà un flusso di gas attraverso l'interfaccia. Assumendo che il flusso totale (net flux) sia linearmente proporzionale alla differenza delle pressioni parziali attraverso l'interfaccia (ma, al solito, questa è un'ipotesi di prima approssimazione), si ha

$$q = D_S \left(P_g - \frac{U_i}{\sigma_i} \right) \quad (2.83)$$

ove q è il flusso per unità di area del gas (positivo quando il gas fluisce dalla fase gassosa alla fase disciolta), D_S è la costante di diffusione superficiale (*surface diffusion constant*), e l'indice i si riferisce al liquido disciolto.

Veniamo ora all'applicazione allo studio del trasporto di gas attraverso la parete capillare nello spazio alveolare, incominciando dal modello più semplice possibile. Supponiamo che un gas, ossigeno o anidride carbonica, sia disciolto nel sangue ad una concentrazione U , supposta uniforme su una sezione trasversale del capillare. Il sangue fluisce lungo il capillare che è limitato dallo spazio d'aria dell'alveolo. La pressione parziale del gas nello spazio alveolare, P_g è supposta costante.

Consideriamo (cfr. Figura 2.78) un segmento di un capillare, di lunghezza L , di sezione trasversale costante A e perimetro p . La quantità totale di gas disciolto nel capillare ad ogni istante t è data da $A \int_0^L U(x, t) dx$. Per il principio di conservazione della massa, si ha

$$\frac{d}{dt} \left(A \int_0^L U(x, t) dx \right) = v(0) AU(0, t) - v(L) AU(L, t) + p \int_0^L q(x, t) dt \quad (2.84)$$

ove $q(x)$ è la velocità del fluido nel capillare, e q è il flusso (positivo nella direzione verso l'interno, misurato in unità di moli per tempo per unità di area) di gas attraverso la frontiera del capillare.

⁷¹La composizione dell'aria secca è di 20.98% di O₂, 0.04 di CO₂, 78.06% di N₂ e 0.92% di altri gas inerti come l'argon e l'elio. La pressione barometrica (P_B) a livello del mare è di 760 mmHg (1 atmosfera). La pressione parziale dell'O₂ (P_{O_2}) nell'aria secca sarà pertanto 0.21×760 , ossia 160 mmHg, e della P_{CO_2} di 0.0004×760 , ossia 0.3 mmHg. Il vapore acqueo nell'aria riduce leggermente tali percentuali e quindi anche le relative pressioni parziali.



Figura 2.78: Rappresentazione schematica di un segmento di capillare a contatto con lo spazio alveolare.

Dalla relazione (2.84), derivando rispetto a L si ha la legge di conservazione

$$U_t + (vU)_x = \frac{pq}{A} \quad (2.85)$$

e, nell'ipotesi che la velocità di flusso v sia costante, utilizzando (2.83) si ha

$$U_t + vU_x = \frac{pD_s}{A} \left(P_g - \frac{U}{\sigma} \right) = D_m (\sigma P_g - U) \quad (2.86)$$

ove $D_m = \chi D_s / \sigma$, e $\chi = p/A$ è il rapporto superficie/volume. La costante D_m , con unità di $(\text{tempo})^{-1}$ e quindi il reciproco di una costante di tempo, è chiamata *membrane exchange rate*.

L'equazione (2.86), corredata da opportune condizioni iniziali e ai limiti, rappresenta un modello matematico per l'analisi del fenomeno fisiologico dello scambio dei gas negli alveoli. Un analogo modello può essere utilizzato per lo scambio dei gas nei tessuti.

Dal punto di vista matematico, il modello è un 'classico' problema di 'trasporto', per lo studio del quale esistono adeguate tecniche analitiche e numeriche (per una panoramica di quest'ultime, si veda ad esempio [240]).

Per uno studio analitico nel caso 'stazionario' (indipendenza dal tempo), si veda, ad esempio, [638]. Dal punto di vista modellistico, tale studio è importante in quanto è una prima validazione dell'idea alla base del modello.

Si può vedere, infatti, che il modello, sia pure con le semplificazioni introdotte, è in grado di riprodurre qualitativamente i dati sperimentali, un esempio dei quali è riportato in Figura 2.79. La parte superiore della figura rappresenta un alveolo polmonare adiacente ad un capillare polmonare. Vi si nota la diffusione delle molecole di ossigeno tra l'aria alveolare e il sangue polmonare. La P_{O_2} del sangue venoso⁷², al suo ingresso nel capillare, è di circa 40 mmHg, avendo il sangue ceduto una grande quantità di ossigeno durante il passaggio lungo i capillari tessutali dell'intero organismo. La P_{O_2} , nell'alveolo, è di circa 104 mmHg, per cui esiste una differenza iniziale di circa 64 mmHg. La curva al di sotto del capillare mostra il progressivo aumento della P_{O_2} nel sangue, mentre questo scorre lungo il capillare.

⁷²Il sangue che entra nell'alveolo è considerato *venoso*, anche se il sangue fluisce in vasi che fanno parte della arteria polmonare. La ragione è che la composizione chimica di tale sangue è identica a quella del sistema venoso sistemico (cfr. Figura 2.80).

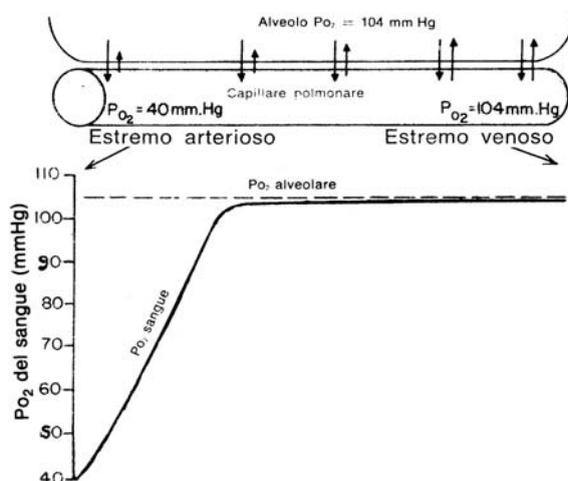


Figura 2.79: Assunzione di ossigeno nel sangue dei capillari polmonari ([500]; la curva è desunta dai dati di Milhorn e Pulley: *Biophys. J.* 8:337, 1968).

Per i dettagli del confronto tra i dati ottenuti con il modello e i dati sperimentali rinviamo a [638]. Ci sembra, invece, più importante evidenziare le possibilità di sviluppo del modello.

Come abbiamo sottolineato in precedenza, si tratta del modello più semplice, frutto di numerose semplificazioni, non tutte 'biologicamente' giustificate. In particolare, può non essere 'corretto' trascurare gli effetti della diffusione del gas lungo il capillare. La considerazione anche di tale fenomeno introduce nell'equazione (2.86) un termine di diffusione, e l'equazione diventa una *equazione di convezione-diffusione*.

Un'altra semplificazione, eventualmente 'da modificare', è l'ipotesi che la membrana del capillare sia un materiale rigido; in effetti, come ogni materiale biologico, può essere (cfr. Appendice A) elastico, viscoelastico, viscoelastoplastico... Di conseguenza, diventa importante riconsiderare la 'geometria' del capillare, in quanto la sezione del capillare non può essere supposta costante, ma è, piuttosto, un dominio variabile (*free boundary*). La velocità, poi, del fluido nel capillare è stata supposta costante, o dipendente solo dalla variabile spaziale x . Si può pensare, ragionevolmente, che vi sia una dipendenza anche dal tempo (pressione arteriosa variabile) e dalla concentrazione.

Il flusso è stato supposto (cfr. (2.83)) linearmente proporzionale alla differenza delle pressioni parziali attraverso l'interfaccia. Tale ipotesi è ragionevole quando le molecole dei gas nella soluzione si muovono in maniera indipendente (*simple solutions*); ma, sperimentalmente, si ha che l'ossigeno, e l'anidride carbonica, non formano soluzioni semplici, e quindi sono più adeguate relazioni *non lineari*.

Infine, il fluido, e il gas in esso diffuso, sono stati supposti 'perfetti', ma le loro proprietà reologiche possono essere descritte in maniera più 'raffinata' (cfr. Appendice A).

In definitiva, per la 'soddisfazione' del matematico 'più esigente', l'equazione (2.86) può 'complicarsi' ad libitum: Navier-Stokes, ... Naturalmente, per non perdere l'interesse applicativo è necessaria una continua opera di validazione sulla scorta dei dati sperimentali a disposizione.

Dopo la diffusione dagli alveoli al sangue polmonare, l'ossigeno, principalmente legato con

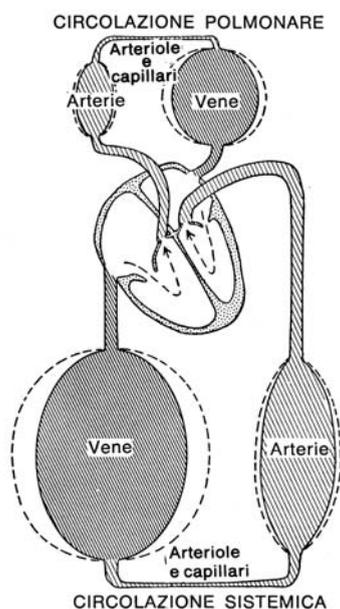


Figura 2.80: Rappresentazione schematica della circolazione: sezioni distensibili e sezioni di resistenza della grande circolazione e di quella polmonare ([500]).

l'emoglobina, viene trasportato verso i capillari tessutali, dove viene liberato per essere utilizzato dalle cellule. La presenza della emoglobina nei globuli rossi consente al sangue di trasportare una quantità di ossigeno da 30 a 100 volte maggiore di quanto non potrebbe trasportarne sotto forma di soluzione nel plasma.

Nelle cellule dei tessuti l'ossigeno reagisce con diverse sostanze nutritive formando grandi quantità di anidride carbonica. Questa a sua volta passa all'interno dei capillari tessutali e per mezzo del sangue viene trasportata ai polmoni. Come l'ossigeno, anche l'anidride carbonica si combina con composti chimici del sangue, che ne potenzia la capacità di trasporto di 15-20 volte.

Fondamentalmente, quindi il trasporto dell'ossigeno e dell'anidride carbonica dipende sia dalla loro diffusione che dal movimento del sangue.

Il modello precedente deve essere, quindi, completato da una descrizione delle reazioni dei gas con gli opportuni composti chimici del sangue e del trasporto nel sistema circolatorio. Per una panoramica della corrispondente modellistica matematica, rinviamo ad esempio a [638].

2.7.3 Cenno ad altre problematiche

Nell'analisi del sistema respiratorio vi sono altri aspetti che possono presentare un interesse matematico. Per brevità, ci limiteremo ad una breve introduzione, rimandando per un approfondimento, ad esempio a [638].

Lo scambio di gas è mediato dalla combinazione della ventilazione (*ventilation*) degli alveoli attraverso l'aria inspirata e la perfusione (*perfusion*) dei capillari con sangue. Il bilancio tra queste due azioni determina il contenuto dei gas nei polmoni e nel sangue.

Per analizzare come tale bilancio è mantenuto, indichiamo con \dot{V} la velocità del flusso

volumetrico (*volume flow rate*) di aria che partecipa nello scambio del contenuto alveolare, e con Q la velocità del flusso volumetrico (*volume flow rate*) del sangue in ingresso e in uscita dai capillari alveolari.⁷³

Il rapporto \dot{V}/Q , chiamato il rapporto ventilazione-perfusione (*ventilation-perfusion ratio*), è la caratteristica più importante del contenuto di gas nel sistema polmone-sangue.

Se c_i e c_a sono le concentrazioni di un gas, rispettivamente, nell'aria inspirata e nell'aria alveolare, allora il flusso del gas è

$$\dot{V} (c_i - c_a) \quad (2.87)$$

Similarmente, il flusso del gas nel sangue è dato da

$$Q (c_L - c_0) \quad (2.88)$$

ove c_0 e c_L sono le concentrazioni di gas nei capillari, rispettivamente, in input e in output. Dal bilancio tra i due flussi si ottiene l'equazione

$$\frac{\dot{V}}{Q} = \frac{(c_i - c_0)}{(c_i - c_a)} \quad (2.89)$$

In condizioni normali, il rapporto ventilazione-perfusione è circa 1. Un aumento in tale rapporto è chiamato iperventilazione (*hyperventilation*), ed una diminuzione ipoventilazione (*hypoventilation*).

Durante la iperventilazione, vi è una rapida rimozione di anidride carbonica, e la pressione parziale dell'anidride carbonica nell'arteria scende al di sotto del livello normale di 40 mm Hg. Come conseguenza si ha una minore quantità di anidride carbonica nella formazione dell'acido carbonico, e un aumento del pH nel sangue (alcalosi respiratoria, *respiratory alkalosis*). Nella iperventilazione non vi è un sostanziale cambiamento nella concentrazione dell'ossigeno, dal momento che l'emoglobina è completamente satura.

Quando, viceversa, il rapporto ventilazione-perfusione diminuisce, vi è un aumento della concentrazione di anidride carbonica ed una diminuzione della concentrazione dell'ossigeno nel sangue arterioso. L'aumento dell'anidride carbonica porta ad un aumento della formazione dell'acido carbonico e ad una diminuzione del pH nel sangue (acidosi respiratoria, *respiratory acidosis*).

Per compensare tali cambiamenti, le concentrazioni dei gas stimolano i chemocettori (chemoreceptors) della carotide e dell'aorta, i quali a loro volta hanno una funzione di attivazione o inibizione dei neuroni inspiratori (*respiratory center*), attraverso un meccanismo di *controllo feedback*.

Diversi aspetti di tale meccanismo sono ancora non completamente compresi, e lo strumento matematico può essere di utilità. In tale contesto, segnaliamo, in particolare il modello introdotto in [456], basato su *equazioni differenziali con ritardo*, in grado di 'descrivere' in

⁷³Non tutta l'aria inspirata partecipa allo scambio alveolare, in quanto una parte dell'aria inspirata non raggiunge i bronchioli terminali. Le parti del polmone che sono ventilate, ma che non partecipano nello scambio di gas costituiscono lo spazio morto (*anatomical dead space*). Nella respirazione normale, la quantità totale di aria inspirata è di circa 500 ml per respiro (630 ml per l'uomo e 390 ml per la donna). Di questa, 150 ml è relativo allo spazio morto, e quindi solo 350 ml partecipa allo scambio alveolare. Con 15 inspirazioni per minuto, \dot{V} è circa 5250 ml/min.

L'output cardiaco è circa 70 ml per battito (beat), e quindi per 72 battiti per minuto, Q è circa 5000 ml/min.

termini matematici alcuni comportamenti respiratori di carattere patologico (fluttuazioni periodiche nella respirazione, *Cheyne-Stokes breathing*⁷⁴), e i modelli qualitativi introdotti in [1115] e [1175], che utilizzano una rete di neuroni (con possibilità di inibizione tra loro) per descrivere il controllo della respirazione.

Lasciamo come argomento di indagine la possibilità di utilizzare per la descrizione del centro respiratorio gli *oscillatori neurali di FitzHugh-Nagumo* descritti nel Paragrafo 2.2.

2.8 Biofluidodinamica

Con il termine di biofluidodinamica (*biofluidodynamics*) vengono indicate le ricerche riguardanti la dinamica dei fluidi nell'ambito degli esseri viventi. Si possono distinguere due tipi di finalità

- (i) (biofluidodinamica *esterna*) studio del moto di animali attraverso i mezzi (aria, acqua) che li circondano;
- (ii) (biofluidodinamica *interna*) studio del trasporto del calore e della massa attraverso sistemi di flusso (circolazione sanguigna, linfatica, ecc.) all'interno dell'animale.

L'aspetto caratterizzante la biofluidodinamica, nei confronti della fluidodinamica più generale, è la *motility*, ossia l'abilità di eseguire movimenti controllati in risposta a determinati stimoli.

L'interesse della ricerca in questo settore è delineato in maniera estremamente efficace dalla seguente introduzione.

J. Lighthill, [725]: *“The purposes of the research are mainly biological, including pure and applied aspects. The fundamental biological goals are to understand not only the functioning, but also the evolution, of the various systems for locomotion of animals within external fluids or for mass transport and heat transport by internal fluid flows. Features of such systems which, in the animal’s environment, slightly increase its chance of surviving and producing offspring can of course appear in slightly greater numbers in the next generation, and greater still in the next, with long-term effects of progressive incorporation into the characteristics of a species. The pathways by which this evolution may have proceeded to meet gradually changing environments or fill vacant ecological niches can gradually be traced through a combination of evidence from general biology and palaeontology and from biofluiddynamic research.*

Such work, though of primarily biological interest, has nevertheless a secondary interest to engineers because progressive improvement by animals of solutions to particular fluidynamical problems posed by environment or ecology is sometimes found on analysis to have led to remarkable results that suggest new engineering possibilities. The applied arts founded on biology benefits also from our studies: medicine needs information from the internal biofluidynamics of man (and of those mammals that are used as

⁷⁴Il respiro di Cheyne-Stokes, il tipo più comune di respiro periodico, è caratterizzato da una respirazione di profondità crescente e poi decrescente sino ad arrestarsi, con cicli che si ripetono indefinitamente ad intervalli variabili da 45 secondi a 3 minuti. Quando la respirazione diviene più frequente e più profonda dell'usuale, la P_{CO_2} del sangue polmonare si abbassa e, qualche secondo dopo (il *ritardo* nell'equazione differenziale) questo sangue giunto al cervello inibisce l'attività del centro respiratorio. Conseguentemente, nel sangue polmonare la P_{O_2} aumenta progressivamente. Dopo qualche secondo ancora, il sangue con un maggiore contenuto di CO_2 perviene al centro respiratorio e la respirazione viene di nuovo stimolata, e quindi ancora una volta il soggetto va in iperpernea, dando inizio ad una nuova fase di depressione respiratoria, e così via. Si tratta, in realtà, di una situazione patologica (insufficienza cardiaca, che allunga il tempo che il sangue impiega per passare dai polmoni al cervello, o lesioni a livello del tronco dell'encefalo), in quanto nei soggetti normali il meccanismo di controllo feedback viene fortemente smorzato.

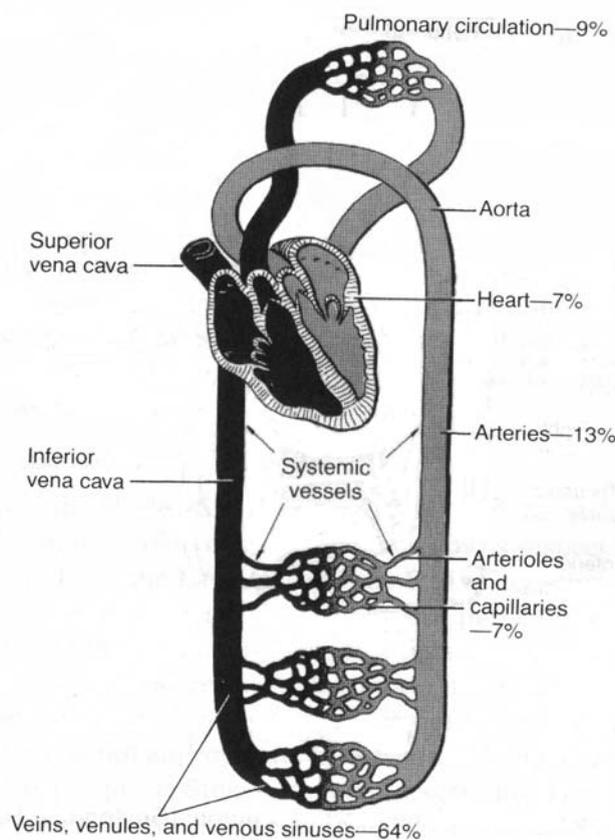


Figura 2.81: Diagramma schematico del sistema circolatorio, che evidenzia la circolazione sistemica e polmonare, le camere del cuore e la distribuzione del volume del sangue attraverso il sistema ([500]).

experimental animals for medical research), and the wise use of natural resources demands inputs from many parts of biofluidynamics into fisheries research, pest-control research and veterinary research.

Progress towards biofluiddynamic goals can occur only when workers from the biological sciences and from the mathematical and engineering sciences work closely together. *Complex movements of fluids energized by motile surfaces, parts of which are highly flexible, demand for their analysis professional fluiddynamic skills founded on the mathematical and engineering sciences but the analyses required must be carefully defined and interpreted in a full and intricate biological context.* Effective biofluiddynamic research demands therefore collaboration between mathematicians/engineers and physiologists/zoologists, *and a survey of such researches is necessarily a story of particular collaborations along these general lines.*

Si tratta di un argomento di grande rilevanza, ma anche di grande complessità e vastità di applicazioni. Per ovvi motivi, la trattazione è ben lungi dall'essere esaustiva, ma ci dovremo limitare a dei 'saggi' di livello introduttivo, con il solito intento di suscitare, almeno, interesse.

Nella prima parte ci interesseremo più specificatamente del *sistema circolatorio*. Alcune delle problematiche sono, comunque, comuni ad altri sistemi di conduzione di fluidi biologici. Successivamente, esamineremo brevemente l'affascinante questione del movimento di esseri

viventi nei fluidi (aria, acqua) che li circondano.

Pur essendo un campo di ricerca in pieno sviluppo, non mancano opere sistematiche a cui fare riferimento, ad esempio, [55], [95], [725], [724], [190], [219], [432], [638], [329], [591], [777], [784], [881], [980], [305], [848], [605].

Per quanto riguarda più in particolare lo studio (matematico) del sistema circolatorio, segnaliamo i lavori [128], [584], [932], nei quali è anche possibile trovare una più ampia e adeguata bibliografia.

2.8.1 Sistema circolatorio

Il sistema circolatorio forma un circuito chiuso per il flusso del sangue che trasporta ossigeno dai polmoni ai tessuti del corpo e trasporta anidride carbonica dai tessuti ai polmoni (cfr. Figure 2.81, 2.33).

Il cuore è il ‘prime mover’ del flusso. Mediante stimolazioni periodiche dei suoi muscoli esso si contrae periodicamente e pompa sangue attraverso il corpo.

Il cuore sinistro riceve sangue arricchito di ossigeno dai polmoni e lo pompa nelle arterie sistemiche. Le arterie sistemiche formano un ‘albero’ di vasi progressivamente sempre più piccoli, con inizio nell’aorta, che si biforca nelle piccole arterie (small arteries), successivamente nelle arteriole (arterioles), e infine nei capillari (capillaries).

Lo scambio dei gas avviene nei capillari (cfr. Paragrafo 2.7). A partire dai capillari sistemici il sangue entra nelle vene sistemiche (systemic veins), attraverso le quali esso fluisce in vasi, di grandezza che aumenta progressivamente, verso il cuore destro. Le vene sistemiche sono costituite dalle venule, piccole vene e le vene cave.

Il cuore destro pompa sangue nelle arterie polmonari (pulmonary arteries), che formano un albero che distribuisce il sangue ai polmoni. A partire dai capillari polmonari, il sangue ossigenato è raccolto dalle vene polmonari, attraverso le quali fluisce di ritorno al cuore sinistro. Per completare tale ciclo una globulo rosso impiega circa un minuto.

In maniera schematica, per una descrizione più dettagliata si veda ad esempio [500], la contrazione del cuore si sviluppa secondo il seguente meccanismo. In ogni ciclo il ventricolo sinistro, rispettivamente destro, è riempito dal sangue proveniente dall’atrio sinistro, rispettivamente destro, nella fase chiamata *diastolica* del ciclo.

Successivamente, a seguito di una decelerazione della corrente del sangue, si genera un campo di pressione che chiude le valvole tra gli atri e i ventricoli.⁷⁵ Incomincia allora la

⁷⁵I concetti di pressione e di accelerazione di un fluido saranno formalizzati nel seguito. In maniera intuitiva, ricordiamo che la legge di Newton

$$\text{massa} \times \text{accelerazione} = \text{forza}$$

applicata ad un fluido assume la seguente forma

$$\begin{aligned} \text{densità} \times (\text{accelerazione transiente} + \text{accelerazione convettiva}) = & -\text{gradiente pressione} \\ & + \text{divergenza degli stress normali e shear} + \text{forza gravitazionale} \end{aligned}$$

La densità si riferisce alla densità del sangue, l’accelerazione transiente indica la ‘rate of change’ della velocità rispetto al tempo, l’accelerazione convettiva la ‘rate of change’ della velocità di una particella del fluido causata dal moto della particella da un punto ad un altro punto in un campo di flusso non uniforme. Il termine ‘stress’ (cfr. Appendice A) indica la forza che agisce su una superficie divisa per l’area della superficie. Lo stress che agisce su una superficie può essere scomposto in due componenti: lo shear stress, che è la componente tangente alla superficie, e il normal stress, che è la componente perpendicolare alla superficie. La pressione è un normal stress. Una pressione positiva è considerata come un ‘normal stress’ negativo, mentre un normal stress positivo

contrazione del muscolo cardiaco che produce un innalzamento della pressione nei ventricoli.

Quando la pressione nel ventricolo sinistro supera quella presente nell'arteria polmonare, la valvola aortica nel cuore sinistro e la valvola polmonare nel cuore destro vengono aperte, e il sangue viene spinto nell'aorta e nei polmoni. Questa è la fase *sistolica*.

L'eiezione del sangue continua fino a che la decelerazione del getto di sangue crea campi di pressione vicino alle valvole. I muscoli allora si rilassano, la pressione diminuisce e ricomincia la fase diastolica.

Per dare un'idea delle grandezze coinvolte nel sistema circolatorio, nella Tabella 2.2 sono riportate le caratteristiche dei principali vasi sanguigni.

Dalla breve introduzione fisiologica si può intuire la varietà di problematiche che possono essere di interesse matematico. Alcune di queste sono analizzate in altri paragrafi. In particolare, il meccanismo di contrazione muscolare è considerato nel paragrafo 2.1 e la generazione dei potenziali d'azione nel paragrafo 2.2 (per ricerche interessanti in questa direzione, si veda, in particolare [237]).

Nel seguito focalizzeremo l'attenzione sullo studio del *flusso del sangue* nei vasi sanguigni, un aspetto particolare, ma importante, del sistema cardiovascolare.

Per curiosità, ma anche per inquadrare meglio il problema, richiameremo nel successivo paragrafo alcune notizie storiche.

vaso	D (cm)	A (cm ²)	P (mm Hg)	v (cm/s)	S
aorta	2.5	2.5	100	33	2 mm
piccole arterie	0.5	20	100	30	1 mm
arteriole	3×10^{-3}	40	85	15	20 μm
capillari	6×10^{-4}	2500	30	0.03	1 μm
venule	2×10^{-3}	250	10	0.5	2 μm
piccole vene	0.5	80		2	0.5 mm
vene cave	3	8	2	20	1.5 mm

Tabella 2.2: Caratteristiche dei vari tipi di vasi sanguigni nell'uomo: diametro, area totale delle sezioni trasverse, pressione all'ingresso, velocità media del fluido, spessore della parete.

è un 'tensile stress'. La pressione in un vaso sanguigno varia da punto a punto. La 'rate of change' della pressione rispetto alla distanza è il gradiente di pressione. In un vaso sanguigno, la pressione e le forze shear si bilanciano. Se, insieme con la forza di gravità, è raggiunto un bilancio completo, il flusso è stazionario; in caso contrario si ha una accelerazione o una decelerazione del fluido. Il termine 'divergenza degli stress normali e shear' indica la 'rate of change' di tali stress, come conseguenza della viscosità del fluido e della turbolenza. Infine, il termine 'forza gravitazionale' indica il peso per unità di volume, ossia la densità del fluido moltiplicata per l'accelerazione di gravità.

Se non vi è turbolenza e le forze di gravità e viscosive possono essere trascurate, l'equazione precedente diviene

$$\text{densità} \times \text{accelerazione} = - \text{gradiente pressione}$$

dalla quale si vede che in fluido che decelera si ha un aumento di pressione nella direzione del flusso.

2.8.2 Introduzione storica

Il concetto di circolazione del sangue è stato stabilito, sorprendentemente, solo nel 17° secolo per opera di Sir William Harvey (1578–1657)⁷⁶

Aristotele (384–322 a.C.) identificava il ruolo dei vasi sanguigni nel trasferire il ‘calore animale’ dal cuore alla periferia del corpo. Nel terzo secolo a.C. Prassagora realizzava che le arterie e le vene hanno un ruolo differente (pensando che le arterie trasportavano aria⁷⁷, mentre le vene trasportavano sangue). Galeno (c. 130–200 d. C.) fu il primo ad osservare la presenza di sangue nelle arterie.

Successivamente ad Harvey, nel 18° secolo, a S. Hales sono dovuti alcuni studi quantitativi sulla pressione del sangue (*Hemostatics*, 1773). Eulero, e D. Bernoulli danno un grande contributo alla ricerca nella fluidodinamica. In particolare, Bernoulli, studiando le leggi della pressione del sangue, formula la legge (ora chiamata ‘legge di Bernoulli’) che relaziona la pressione, la densità e la velocità: $p + 1/2 \rho |u|^2 = \text{cost.}$ (*vis viva equation*, 1730).

Nel 19° secolo, J.P. Poiseuille, un medico e fisico, studiando il flusso nelle arterie, formula il primo modello matematico semplificato di flusso in un tubo cilindrico.

Thomas Young da un contributo fondamentale alla ricerca sulle proprietà elastiche dei tessuti delle arterie e sulla propagazione della pressione.⁷⁸

All’inizio del 20° secolo, O. Frank introduce l’idea che il sistema circolatorio è analogo ad un network elettrico. Nel 1955, J. Womersley, studiando i flussi vascolari, estende il modello di Poiseuille per tenere conto delle variazioni periodiche della pressione durante il ciclo cardiaco.

Per quanto riguarda gli sviluppi più recenti e il futuro, riprendiamo da [931] le seguenti osservazioni.

In the second half of the 20th century, developments in mathematical modeling were limited to basic paradigms, such as flow in morphologically simple regions (e.g. Poiseuille or Womersley solutions), or to models based on electric network analogies. Exact solutions are very difficult to obtain in more general situations, because of the strong nonlinear interactions among different parts of the system and the geometric complexities of individual vascular morphologies.

⁷⁶ *When I turned to vivisection I found the task so hard I was about to think that only God could understand the heart motion. . . . I began privately to consider if it (the blood) had a movement, as it is, it would be in circle. ‘De Motu Cordis et Sanguinis Animalibus’*

⁷⁷ *How did Praxagoras reach a conclusion? According to Harris (1980), it was probably based on the observation that when he cut open the chest of the animal which he dissected, the main arteries were found to be empty and full of air. Recently, Fahraeus (1957) explained this phenomenon by the dilation of small arteries after death, [432]*

⁷⁸ *The mechanical motions, which take place in an animal body, are regulated by the same general laws as the motions of inanimate bodies. . . and it is obvious that the inquiry, in what manner and in what degree, the circulation of the blood depends on the muscular and elastic powers of the heart and of the arteries, supposing the nature of those powers to be known, must become simply a question belonging to the most refined departments of the theory of hydraulics (T. Young, ‘Croonian lecture’ presso la Royal Society of London, 1808).*

The inquiry in what manner and at what degree the circulation of the blood depends on the muscular and the elastic powers of the heart and of the arteries, supposing the nature of these powers to be known, must become simply a question belonging to the most renowned departments of the theory of hydraulics (T. Young, lezione presso la Royal Society of London, 1809).

For Young this was a natural approach to physiology; like many other scientists in the nineteenth century, he paid scant attention to the distinction between biological and physical science. Indeed, during his lifetime he was both a practising physician and a professor of physics; and, although he is remembered today mainly for his work on the wave theory of light and because the elastic modulus of materials is named after him, he also wrote authoritatively about optic mechanism, colour vision, and the blood circulation, including wave propagation in arteries, [190].

As in many applied sciences, mathematical and numerical models are increasingly important in biology and medicine today. Most notably, mathematical and numerical investigations of the blood circulatory system, although energetically pursued for only a few years, are poised to become one of the major mathematical challenges of the coming decades.

During the 1970s, *in vitro* or animal experiments were the main mode of cardiovascular investigations. In recent years, advance in computational fluid dynamics, together with dramatic improvements in computer performance, have resulted in significant breakthroughs that promise to revolutionize vascular research.

Physical quantities like shear stress, which are troublesome to measure *in vivo*, can be computed for real geometries with the support of modern noninvasive data-acquisition technologies (e.g. nuclear magnetic resonance, digital subtraction angiography, spiral computerized tomography) and three-dimensional geometric reconstruction algorithms.

In the cardiovascular system, altered flow conditions – such as separation, flow reversal, and low oscillatory shear stress areas – are recognized as important factors in the development of arterial disease. A detailed understanding of the local hemodynamics, of the effects of vascular wall modification on flow patterns, and of longterm adaptation of the system to surgical procedures can have useful clinical applications. Some of these phenomena are not well understood, making it difficult to foresee the short- and long-term evolution of the disease and to plan therapeutic approaches. In this context, the availability of effective and accurate numerical simulation tools could be a real breakthrough.

So far, such analyses have been possible only in very limited morphological regions, and under mathematical assumptions that sometimes depart from reality. The road toward realistic simulations, however, has now at least been outlined.

2.8.3 Flusso laminare in un canale e in un tubo circolare

Consideriamo dapprima un flusso stazionario di un fluido Newtoniano incomprimibile in un canale (o tubo) rigido, orizzontale di ampiezza $2h$ tra due piani paralleli, come illustrato in Figura 2.82. Il canale è supposto orizzontale in maniera che gli effetti della forza gravitazionale (una forza di volume) non è influenzata dal flusso.

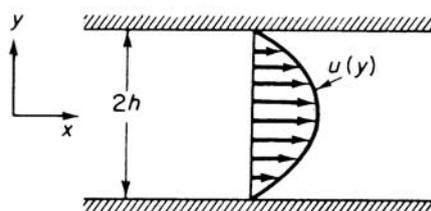


Figura 2.82: Flusso laminare in un canale.

Si cerca un flusso

$$u = u(y), \quad v = 0, \quad w = 0 \quad (2.90)$$

che soddisfa alle equazioni di Navier-Stokes, l'equazione di continuità, e le condizioni no-slip sulla frontiera $y = \pm h$

$$u(h) = 0, \quad u(-h) = 0 \quad (2.91)$$

Tali equazioni sono discusse in Appendice A. Ovviamente, il campo di velocità definito in (2.90) soddisfa l'equazione di continuità (A.70) pag. 516, mentre l'equazione di moto (A.72)

diventa, nel caso in cui si trascurano le forze di volume

$$0 = -\frac{\partial p}{\partial x} + \mu \frac{d^2 u}{dy^2} \quad (2.92)$$

$$0 = \frac{\partial p}{\partial y} \quad (2.93)$$

$$0 = \frac{\partial p}{\partial z} \quad (2.94)$$

Le equazioni (2.93), (2.94) mostrano che la pressione p è una funzione solo della variabile x . Derivando (2.92) rispetto a x e utilizzando (2.90) si ottiene $\partial^2 p / \partial x^2 = 0$. Pertanto, $\partial p / \partial x$ deve essere una costante, che implica

$$p = p_1 + \frac{p_2 - p_1}{L} x$$

ove p_1 è la pressione in $x = 0$ e p_2 è la pressione in $x = L$. L'equazione (2.92) diventa

$$\frac{d^2 u}{dy^2} = \frac{1}{\mu} \frac{dp}{dx} \quad (2.95)$$

che ha come soluzione

$$u = A + B y + \frac{1}{\mu} \frac{y^2}{2} \frac{dp}{dx} \quad (2.96)$$

Le due costanti A e B possono essere determinate attraverso le condizioni ai limiti (2.91), e

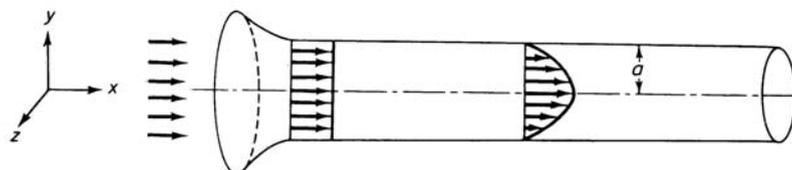


Figura 2.83: Flusso laminare in un tubo circolare cilindrico.

pertanto si ha la soluzione finale

$$u = -\frac{1}{2\mu} (h^2 - y^2) \frac{dp}{dx} \quad (2.97)$$

ossia, il profilo della velocità è una parabola.

Un problema analogo riguarda il flusso attraverso un tubo circolare cilindrico, disposto orizzontalmente, di raggio a (cfr. Figura 2.83). Si cerca una soluzione del seguente tipo

$$u = u(y, z), \quad v = 0, \quad w = 0 \quad (2.98)$$

In analogia con l'equazione (2.95), l'equazione di Navier-Stokes diventa

$$\frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} = \frac{1}{\mu} \frac{dp}{dx} \quad (2.99)$$

ove dp/dx è una costante. Per convenienza, useremo le coordinate polari cilindriche (cfr. Appendice A): x, r, θ , con $r^2 = y^2 + z^2$. Allora l'equazione precedente diventa

$$\frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial u}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 u}{\partial \theta^2} = \frac{1}{\mu} \frac{dp}{dx} \quad (2.100)$$

Nell'ipotesi che il flusso sia *simmetrico*, in maniera che u è una funzione solamente di r , allora $\partial^2 u / \partial \theta^2 = 0$, e la corrispondente equazione

$$\frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left(r \frac{du}{dr} \right) = \frac{1}{\mu} \frac{dp}{dx} \quad (2.101)$$

può essere integrata analiticamente, e si ha

$$u = \frac{1}{\mu} \frac{r^2}{4} \frac{dp}{dx} + A \log r + B \quad (2.102)$$

Le costanti A e B possono essere determinate dalle condizioni di no-slip in $r = a$ e di simmetria sulla linea centrale $r = 0$

$$u = 0, \quad \text{per } r = a \quad (2.103)$$

$$\frac{du}{dr} = 0, \quad \text{per } r = 0 \quad (2.104)$$

Si ottiene allora la soluzione

$$u = -\frac{1}{4\mu} (a^2 - r^2) \frac{dp}{dx} \quad (2.105)$$

Il risultato ottenuto, illustrato in Figura 2.83, è il 'famoso' profilo parabolico della velocità del *flusso ematico di Hagen-Poiseuille*.⁷⁹

Dalla soluzione (2.105) si può ottenere la velocità di flusso Q (*rate of flow*, o *fluid discharge*: volume di fluido attraverso una sezione trasversale per unità di tempo, dV/dt , cm^3/sec)⁸⁰ ipotesi di linearità, attraverso il tubo mediante integrazione

$$Q = 2\pi \int_0^a u r dr$$

da cui il seguente risultato

$$Q = -\frac{\pi a^4}{8\mu} \frac{dp}{dx} \quad (2.106)$$

noto come *Poiseuille's formula* o, anche, *fourth power law*. Secondo tale legge, la velocità di flusso Q ha le seguenti proprietà

⁷⁹Gotthilf Hagen, ingegnere idraulico tedesco, a cui si deve, indipendentemente da Jean-Louis-Marie Poiseuille, il risultato. Ricordiamo, anche, che la soluzione teorica è stata ottenuta da Stokes. *Il profilo parabolico è dovuto al fatto che lo strato di molecole di fluido immediatamente a contatto con la parete quasi non si muove, a causa della aderenza con la parete stessa; il successivo strato di molecole scivola sul primo, il terzo sul secondo, il quarto sul terzo e così via. Pertanto il liquido che si trova al centro del vaso può muoversi più rapidamente perché tra il centro e la parete vasale esistono molti strati di molecole, tutti capaci di scivolare l'uno sull'altro, mentre il liquido più prossimo alla parete non ha tale vantaggio, [500].*

⁸⁰Per sottolineare il significato di velocità, nella letteratura viene utilizzata anche la notazione \dot{Q} . In un 'linear resistance vessel', il flusso Q è correlato alla pressione dalla relazione 'ohmica': $Q = \delta p/R$, ove δp è la variazione di pressione e R è la resistenza.

- (i) è direttamente proporzionale alla quarta potenza del raggio;
- (ii) è direttamente proporzionale alla differenza di pressione nel tubo;
- (iii) è inversamente proporzionale alla lunghezza del tubo.

Dividendo la velocità di flusso per l'area della sezione trasversale si ottiene la velocità media di flusso (*mean velocity of flow*)

$$u_m = -\frac{a^2}{8\mu} \frac{dp}{dx} \quad (2.107)$$

Infine, lo stress di taglio (shear stress) alle pareti del tubo è dato da $\mu(\partial u/\partial r)$ per $r = a$. Dividendo lo shear stress per la pressione dinamica media $\frac{1}{2}\rho u_m^2$, si ottiene lo *skin friction coefficient* C_f

$$C_f = \frac{\text{shear stress}}{\text{mean dynamic pressure}} = \frac{-\mu(\partial u/\partial r)_{r=a}}{\frac{1}{2}\rho u_m^2} = \frac{16}{N_R}$$

ove, avendo posto $\nu = \mu/\rho$ (kinematic viscosity),

$$\text{Re} = 2a u_m/\nu$$

è il *numero di Reynolds* (cfr. Appendice A). La formula per lo shear stress sulla parete diventa allora

$$\text{shear stress} = C_f \frac{1}{2} \rho u_m^2 \quad (2.108)$$

Questa classica soluzione di Hagen e Poiseuille, che rappresenta uno dei primi modelli matematici del flusso del sangue, è stata oggetto di numerose *osservazioni sperimentali*. In particolare, essa si è rivelata non adeguata ‘vicino’ all’ingresso del tubo, accettabile ad una distanza sufficiente dall’ingresso, e ancora non adeguata se il tubo è ‘troppo largo’, e/o la velocità è ‘troppo elevata’. La difficoltà nella zona di ingresso è dovuta alla natura di transizione del flusso in tale regione, nella quale l’ipotesi fatta $v = 0$ e $w = 0$ non è valida. La difficoltà per elevati numeri di Reynolds è, invece, di natura differente: il flusso diventa *turbolento*!⁸¹

La *turbolenza*, uno dei più importanti e difficili problemi nella meccanica dei fluidi, è caratterizzata da *fluttuazioni random*. Di conseguenza, in presenza di turbolenza, il campo di velocità ‘non può’ essere calcolato in maniera deterministica, ma sono, piuttosto, le sue caratteristiche statistiche: mean velocity, root mean square velocity, mean pressure gradient, ecc., ad essere calcolabili.

⁸¹ Osborne Reynolds demonstrated the transition to turbulent flow in a classical experiment in which he examined an outlet from a large water tank through a small tube. At the end of the tube there was a stopcock used to vary the speed of water through the tube. The junction of the tube with the tank was nicely rounded, and a filament of colored fluid was introduced at the mouth. When the speed of water was slow, the filament remained distinct through the entire length of the tube. When the speed was increased, the filament broke up at a given point and diffused throughout the cross section (see Fig. 2.84). Reynolds identified the governing parameter $u_m d/\nu$ —the Reynolds number—where u_m is the mean velocity, d is the diameter, and ν is the kinematic viscosity. The point at which the color diffuses throughout the tube is the transition point from laminar to turbulent flow in the tube. Reynolds found that transition occurred at Reynolds numbers between 2000 and 13000, depending on the smoothness of the entry conditions. When extreme care is taken, the transition can be delayed to Reynolds numbers as high as 40000. On the other hand, a value of 2000 appears to be about the lowest value obtainable on a rough entrance ([432]).

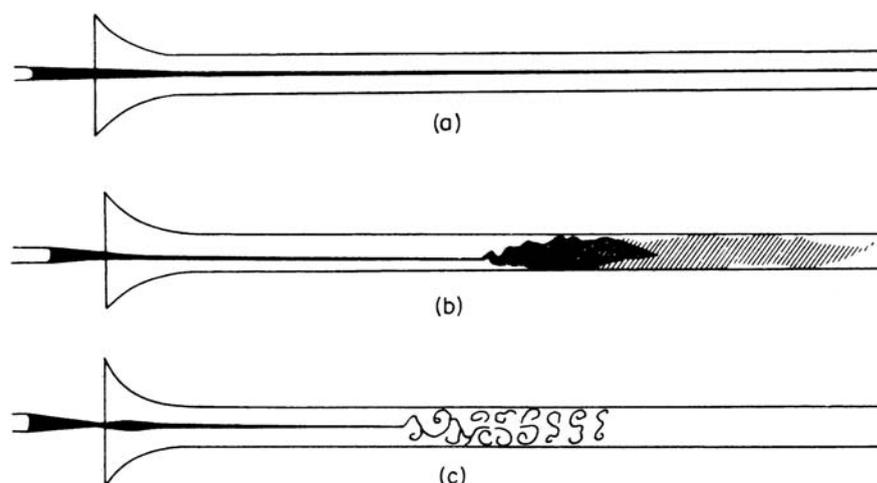


Figura 2.84: Esperimento di Reynolds: (a) flusso laminare; (b) e (c) transizione dal flusso laminare e flusso turbolento (O. Reynolds. An experimental investigation of the circumstances which determine whether the motion of water in parallel channels shall be direct or sinuous and of the law of resistance in parallel channels, *Phil. Trans. Roy. Soc.* 174:935–982, 1883).

La turbolenza dissipa energia. Quando un flusso laminare diventa turbolento, la resistenza al flusso può aumentare in maniera considerevole (il profilo della mean velocity diviene molto più ‘smussato’ al centro del tubo), come pure lo shear stress che agisce sull’endotelio del vaso sanguigno.⁸²

Per sottolineare l’importanza dello studio della turbolenza nel flusso sanguigno, ricordiamo che la turbolenza è uno dei fenomeni maggiormente implicati nella aterogenesi (insorgenza dell’aterosclerosi, una malattia dell’intima delle arterie, specialmente delle grosse arterie, che porta a lesioni infiltrate di lipidi della superficie interna del vaso, [920]). Le placche aterosclerotiche si trovano molto spesso in siti di turbolenza dell’aorta.⁸³ In Figura 2.86 è rappresentata

⁸² We may think of an axisymmetric flow of blood in a blood vessel as the sliding of a series of concentric tubes of fluid as illustrated in Fig. 2.85. Then the differences between laminar and turbulent flows in the tube are twofold. First, the velocity profiles are different: the laminar flow has a parabolic profile, the turbulent flow has a profile which is much blunter at the central portion of the tube, and much sharper at the wall. Hence, the shear strain rate at the tube wall is much higher in the turbulent case as compared with a laminar flow of the same rate of volume flow. Secondly, the coefficient of friction or viscosity between the concentric tubes are different in these two cases. The ‘effective’ or ‘apparent’ coefficient of friction for the turbulent case is much higher than that of the laminar case. This is indicated by a smooth shading of the surfaces of the sliding cylinders in the laminar case and the rough appearance in the turbulent case. The viscosity, or friction, in the laminar is due to molecular motion between the sliding cylinders. The friction in the turbulent case comes from two sources: the molecular transport which is usually the smaller part, and the convection of the turbulent ‘eddies’ which is often the greater part. The shear stress in a fluid being equal to the product of the coefficient of viscosity and the shear strain rate, it is easy to see that the wall friction can become much larger if a laminar flow becomes turbulent. Turbulence is controllable to a certain degree, and the success of many medical devices depends on such control through good engineering design ([432]).

⁸³ It is becoming increasingly accepted that haemodynamic factors play a role in the initiation of atherosclerosis. This belief is based on a number of observations. It has been noted that fatty streaks, thought by many to be the precursors of the true atheromatous plaques that constitute the disease, are distributed preferentially at certain locations on the artery walls. Particular sites include the outer walls of arterial junctions (and not the flow

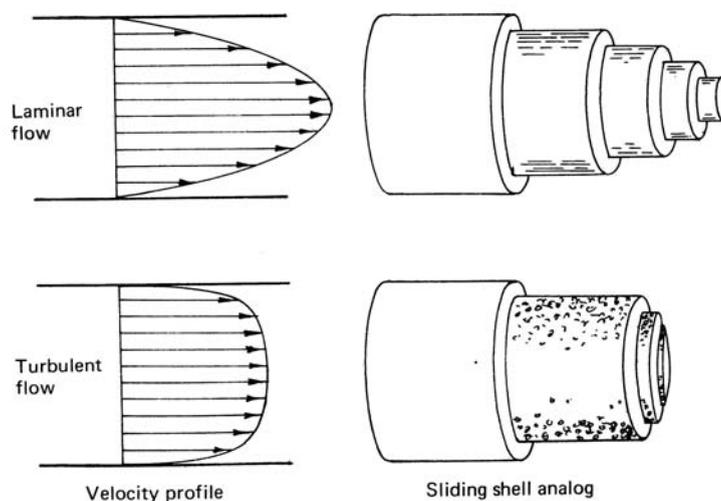


Figura 2.85: Rappresentazione schematica di un flusso laminare e turbolento in un tubo alla stessa velocità di flusso.

la formazione di un aneurisma all'apice di una biforcazione arteriale nel cervello, originato da un moto turbolento con un numero di Reynolds di appena 500.⁸⁴

Per esprimere il cambiamento di resistenza si può utilizzare il 'friction coefficient', C_f (cfr. equazione (2.108))

$$\text{shear stress sulla parete del tubo} = C_f \left(\frac{1}{2} \rho U_m^2 \right) \quad (2.109)$$

ove ρ è la densità del fluido, U_m è la mean velocity sulla sezione trasversale del tubo (scritta in maiuscolo per evidenziare il fatto che tale velocità è ottenuta mediante una media non soltanto in riferimento allo spazio, ma anche su un periodo di tempo sufficientemente lungo, in maniera che le fluttuazioni della turbolenza siano 'mediate'). C_f è una funzione del numero di Reynolds (basato sul raggio del tubo e la mean velocity del flusso, U_m) e la 'roughness' della superficie del tubo (si veda, ad esempio, [432] per un'analisi dell'effetto della roughness sul friction coefficient).

Dal momento che con la turbolenza viene 'sprecata' energia, ci si dovrebbe aspettare che la selezione naturale abbia favorito il flusso laminare nei vasi sanguigni.

dividers), the inside walls of curves (e.g. the aortic arch), the carotid,... Although it is possible that some regions of the wall are more permeable than others for genetic reasons, it is more conventional to suppose that the different regions have been subjected to different external influences, in particular, to different mechanical stresses exerted by the flowing blood. These consist of the pressure and the wall shear stress... Using excised segments of artery, Fry ([424]) and his colleagues have shown that an elevated steady wall shear stress ([881])

⁸⁴Ferguson ([385]) argues that the effects of turbulent pressure fluctuations at the apices of arterial bifurcations may be greater in the cranial circulation than elsewhere for three reasons. Intracranial arteries have smaller ratios of wall thickness to diameter than other arteries; they have a lower elastin content; and they are not so well supported by surrounding tissue. Taking all this into account, he envisages the initiation and growth of intracranial saccular aneurysms, as influenced by the pathogenic effects of turbulence on the elastin fibres and on the integrity of the matrix of fibres within the arterial wall, [725].

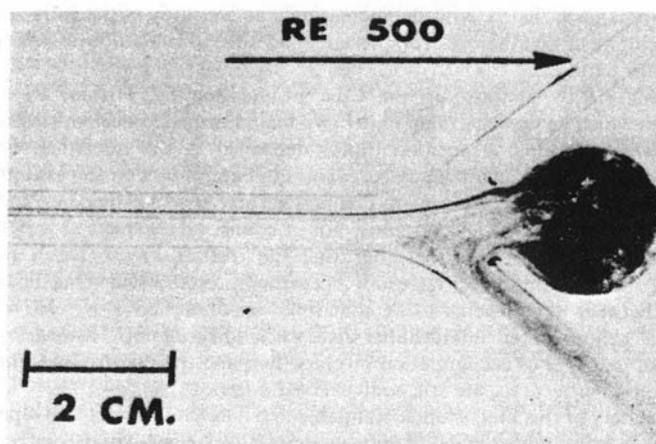


Figura 2.86: Rappresentazione di un 'saccular aneurysm' originato da moto turbolento ($Re = 500$), [385].

Se Q è l'output cardiaco (flusso di volume per unità di tempo) e il raggio dell'aorta è R_a , allora l'area della sezione trasversale dell'aorta è πR_a^2 e la mean velocity del flusso è

$$U_m = \frac{Q}{\pi R_a^2}$$

e il numero di Reynolds è dato da

$$Re = \frac{2U_m R_a}{\nu} = \frac{2Q}{\pi \nu R_a}$$

Dal fitting di risultati sperimentali sul raggio dell'aorta di animali rispetto all'output cardiaco, si è ottenuta la seguente linea di regressione ([964])

$$R_a = 0.013 Q$$

da cui, sostituendo nell'equazione precedente, si ottiene un numero di Reynolds $2/(0.01\pi\nu)$, uguale a 1224 se $\nu = 0.04$ e 1632 se $\nu = 0.03$. Tali valori, più bassi, ma 'abbastanza vicini' al numero di Reynolds di transizione, supportano l'ipotesi che le aorte degli animali, pur 'modelate' per un flusso laminare, si trovino in una posizione di 'frontiera' rispetto alla transizione alla turbolenza.

In realtà, le considerazioni precedenti si riferiscono al caso di un flusso medio stazionario. La presenza delle *pulsazioni* rende il fenomeno della transizione laminare-turbolento molto più complicato. Nelle arterie, a seguito delle pulsazioni, la velocità del flusso varia con il tempo e il numero di Reynolds $2aU/\nu$, basato sulla velocità istantanea di flusso mediata sulla sezione trasversale, varia con il tempo. Per una discussione approfondita di questo importante aspetto, rinviamo ad esempio a [430], [881].

2.8.4 Flusso del sangue in un tubo cilindrico

Per i vasi sanguigni di raggio sufficientemente grande la resistenza al flusso è, come visto in precedenza, una funzione del numero di Reynolds. Per i vasi di diametro più piccolo, i numeri

di Reynolds sono più piccoli: a livello delle arterie più piccole e delle vene il numero di Reynolds si avvicina a 1, e può diventare molto più piccolo nei microvasi. Dalla definizione del numero di Reynolds si vede che nei microvasi la forza preponderante è la forza viscosa. Nei capillari, ove il numero di Reynolds è dell'ordine di 10^{-2} , o anche più piccolo, le forze inerziali diventano ininfluenti e il flusso è controllato quasi interamente dalla forza viscosa e dalla pressione. La reologia del sangue gioca allora un ruolo essenziale.

Per il flusso nei microvasi, si parla di *apparent coefficient of viscosity* per tener conto delle interazioni delle cellule del sangue, del plasma e delle pareti dei vasi.⁸⁵ In maniera semplificata, per la descrizione del flusso si può utilizzare ancora l'equazione (2.106), con μ corrispondente al valore dell'apparent coefficient of viscosity.

Alternativamente, si può cercare di modificare l'equazione di Hagen-Poiseuille per tener conto delle *proprietà reologiche non-Newtoniane del sangue*.

Rinviando all'Appendice A per le definizioni utilizzate e a [431] per maggiori dettagli, nell'ipotesi che il sangue sia governato dall'equazione costitutiva di Casson, l'equazione (2.106) si modifica nel modo seguente

$$Q = \frac{\pi a^4}{8\eta} \frac{dp}{dx} f(\xi), \quad Q = 0 \text{ per } \xi > 1 \quad (2.110)$$

ove η è la *Casson viscosity* e

$$\xi = \left(\frac{2\tau_y}{a} \right) \left(\frac{dp}{dx} \right)^{-1}, \quad F(\xi) = 1 - \frac{16}{7} \xi^{1/2} + \frac{4}{3} \xi - \frac{1}{21} \xi^4$$

con τ_y corrispondente allo *yielding stress*. L'equazione (2.110) è simile alla legge di Poiseuille, ma con un fattore correttivo $F(\xi)$. Dallo studio della funzione $F(\xi)$ si vede che la flow rate decresce rapidamente all'aumentare di ξ . Per $\xi > 1$, ossia $dp/dx < (2\tau_y/a)$, non vi è flusso e $Q = 0$. La Figura 2.87 rappresenta il profilo di velocità nel caso in cui $\xi < 1$, ossia $dp/dx > (2\tau_y/a)$. Il valore r_c corrisponde al valore del raggio r per il quale il valore dello shear stress è uguale a quello dello yield stress τ_y .

⁸⁵The apparent coefficient of viscosity of blood in microvessels can be greatly increased under the following conditions:

- (a) Existence of large leucocytes or exceptionally large erythrocytes with diameters greater than that of the capillary blood vessel. The vessel may be occluded by these cells.
- (b) The smooth muscle in the arterioles or in the sphinctors of the capillaries may contract so that the diameters of these vessels are greatly reduced, causing the effect described in (a) to take place. The contraction of the smooth muscle may be initiated by nerves, by metabolites, or by mechanical stimulation. The vascular smooth muscle has a peculiar property to respond to a stretching by contraction.
- (c) The leucocytes have a tendency to adhere to the blood vessel wall. If they do, they increase resistance to blood flow. The thrombocytes may be activated, causing clotting and increasing resistance.
- (d) Cell flexibility may be changed. Hardening of the red blood cell, as in sickle cell disease, increases the coefficient of viscosity of the blood.

The effects (b) and (c), besides controlling the apparent coefficient of viscosity, effectively controls the vessel diameter, [432].

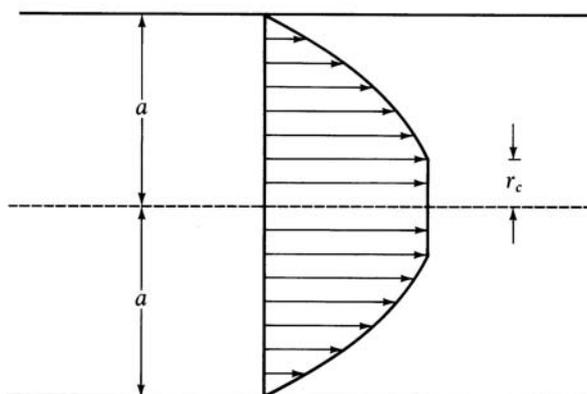


Figura 2.87: Profilo della velocità di un flusso laminare del sangue in un tubo circolare cilindrico di lunghezza 'infinita'.

2.8.5 Applicazioni della formula di Poiseuille: configurazione ottimale della biforcazione dei vasi sanguigni

La formula di Poiseuille (2.106), anche se ottenuta con il 'sacrificio' di aspetti importanti della circolazione reale, può fornire delle indicazioni interessanti. Ad esempio, suggerisce che il raggio del vaso sanguigno è uno dei fattori più efficienti per il controllo del flusso sanguigno. Per una differenza di pressione fissata, un cambiamento dell'1% nel raggio del vaso causa un cambiamento del 4% nel flusso. Viceversa, se un organo ha bisogno di una certa quantità di flusso sanguigno per funzionare, allora la differenza di pressione necessaria per mandare tale flusso attraverso il vaso dipende dal raggio del vaso. Per un flusso fissato, una diminuzione dell'1% nel diametro del vaso causa un aumento del 4% nella differenza di pressione richiesta:

- (a) Se Δp , μ e L (lunghezza del vaso) sono costanti, passando ai logaritmi in (2.106) e differenziando, si ottiene

$$\frac{\delta Q}{Q} = 4 \frac{\delta a}{a} \quad (2.111)$$

- (b) Se Q , μ e L sono costanti, allora

$$\frac{\delta(\Delta p)}{\Delta p} = -4 \frac{\delta a}{a} \quad (2.112)$$

Si vede, quindi, che un modo efficace di controllare la pressione del sangue consiste nel variare il raggio del vaso. L'ipertensione è causata dal restringimento dei vasi sanguigni, e può essere ridotta 'rilasciando' (relaxing) la tensione del muscolo liscio (smooth muscle) che controlla il raggio del vaso sanguigno.

Un altro modo di ridurre la resistenza al flusso sanguigno consiste nel ridurre la viscosità del sangue.

Nel seguito considereremo un'altra applicazione interessante. E' noto che le arterie si biforcano diverse volte prima di diventare capillari. Si tratta di 'scoprire' se la struttura di tali biforcazioni corrisponde ad un 'progetto ottimale' (raggiunto attraverso un processo di selezione naturale).

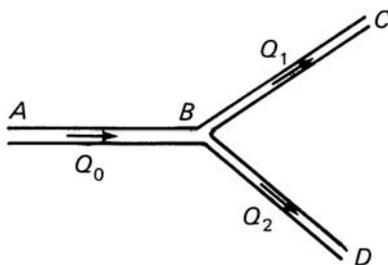


Figura 2.88: Biforcazione di un vaso sanguigno AB in due rami BC e BD , con rate flow Q_0 dal punto A ai punti C e D , e outflow Q_1 in C e Q_2 in D .

Consideriamo la situazione particolare illustrata in Figura 2.88. Vi è un flusso Q_0 da A nel tratto AB , che si divide in Q_1 in BC e in Q_2 in BD . I punti A , B e C sono fissati, ma la scelta della collocazione di B e dei raggi dei vasi sono da scegliere ‘in maniera ottimale’.

Per precisare il problema, occorre definire un obiettivo da ottimizzare, ossia introdurre una *funzione costo* da minimizzare.⁸⁶ Seguendo la proposta in [823], la funzione costo è la somma della velocità del lavoro eseguito sul sangue e la velocità metabolica del vaso.⁸⁷ Il primo termine può essere espresso dalla formula $Q \Delta p$, mentre il secondo è supposto essere proporzionale al volume del vaso $\pi a^2 L$, con una costante di proporzionalità indicata con K . Si ha quindi

$$\text{funzione costo } P = Q \Delta p + K \pi a^2 L = \quad (\text{per la (2.106)}) \quad \frac{8\mu L}{\pi a^4} Q + K \pi a^2 L \quad (2.113)$$

La funzione costo dell'intero sistema dei vasi sanguigni è la somma delle funzioni costo dei singoli segmenti di vaso.

Per un vaso assegnato di lunghezza L e flusso Q vi è un raggio ottimale a^* , che può essere calcolato minimizzando la funzione costo rispetto al parametro a . Con calcoli elementari si ha

$$\frac{\partial P}{\partial a} = -\frac{32\mu L}{\pi} Q^2 a^{-5} + 2K\pi L a = 0 \quad \Rightarrow \quad a^* = \left(\frac{16\mu}{\pi^2 K}\right)^{1/6} Q^{1/3} \quad (2.114)$$

Il raggio ottimale di un vaso sanguigno è quindi proporzionale alla potenza 1/3 della rate of flow Q e in corrispondenza si ha il seguente valore ottimale della funzione costo

$$P^* = \frac{3\pi}{2} K L (a^*)^2 \quad (2.115)$$

Veniamo ora a considerare il problema della *biforcazione*. Dal momento che le funzioni costo di tutti i vasi sono additive, si vede che i vasi che congiungono A , C e D in Figura 2.88 sono

⁸⁶Some of the great theories of physics and chemistry are based on such principles. One may recall the principle of minimum potential energy in elasticity, the principle of minimum entropy production in irreversible thermodynamics, the Fermat principle of least time of travel in optics, and so on. The potential energy, entropy production, travel time, action, and the Hamiltonian are the cost function in these cases, [432].

⁸⁷Sottolineiamo che la scelta della funzione costo è sostanzialmente ‘arbitraria’. Altre possibili scelte potrebbero essere: l’area della superficie totale dei vasi sanguigni, il volume totale dei vasi sanguigni, la potenza del flusso sanguigno, la ‘shear force’ totale sulle pareti dei vasi (cfr. [823], [1185], [632]). Lasciamo come esercizio, l’estensione dei risultati ottenuti nel testo al caso di tali differenti definizioni.

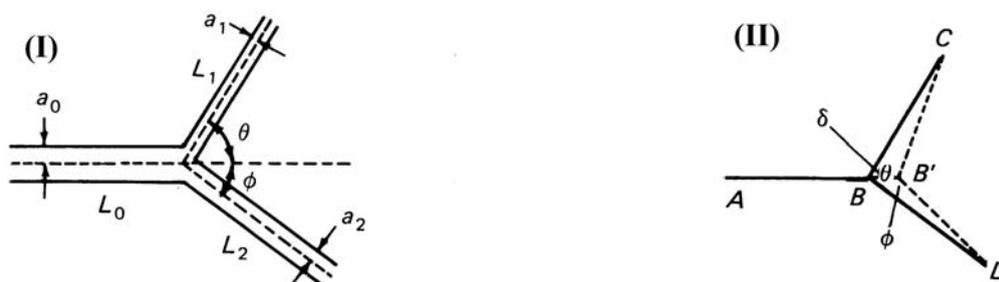


Figura 2.89: (I) Parametri geometrici nello studio della biforcazione. (II) Una variazione particolare di δL_0 , δL_1 , δL_2 , corrispondente ad uno spostamento di B nella direzione di AB .

rettilinei e giacciono su un piano (in quanto questo minimizza la lunghezza, L , quando le altre variabili sono fissate). La situazione geometrica è illustrata in Figura 2.89 (I). La funzione costo totale è data da (cfr. (2.115))

$$P = \frac{3\pi K}{2} (a_0^2 L_0 + a_1^2 L_1 + a_2^2 L_2)$$

Le lunghezze L_0, L_1, L_2 dipendono dalla collocazione del punto di biforcazione B , mentre i raggi a_0, a_1, a_2 sono correlati ai flussi Q_0, Q_1, Q_2 attraverso la relazione di ottimalità (2.114).

Si tratta ora di trovare la collocazione di B che minimizza la funzione P . Lasciando al lettore una formalizzazione più rigorosa, possiamo ragionare nella seguente maniera 'intuitiva'. Dal momento che a 'piccoli movimenti' di B corrispondono cambiamenti di P della forma

$$\delta P = \frac{3\pi K}{2} (a_0^2 \delta L_0 + a_1^2 \delta L_1 + a_2^2 \delta L_2)$$

una collocazione ottimale di B dovrebbe essere tale che $\delta P = 0$ per ogni δL_i . Consideriamo tre particolari movimenti di B . Dapprima, supponiamo che B si sposti in B' (cfr. Figura 2.89 (II)). In questo caso

$$\begin{aligned} \delta L_0 &= \delta, & \delta L_1 &= -\delta \cos \theta, & \delta L_2 &= -\delta \cos \phi \\ \delta P &= \frac{3\pi K}{2} \delta (a_0^2 - a_1^2 \cos \theta - a_2^2 \cos \phi) \end{aligned}$$

e l'ottimo è ottenuto quando

$$a_0^2 - a_1^2 \cos \theta - a_2^2 \cos \phi = 0 \quad (2.116)$$

Quando B si muove in B' in direzione BD , allora

$$\begin{aligned} \delta L_0 &= -\delta \cos \theta, & \delta L_1 &= \delta, & \delta L_2 &= \delta \cos(\theta + \phi) \\ \delta P &= \frac{3\pi K}{2} \delta (-a_0^2 \cos \theta + a_1^2 \cos \theta + a_2^2 \cos(\theta + \phi)) \end{aligned}$$

e la condizione di ottimalità è

$$-a_0^2 \cos \theta + a_1^2 + a_2^2 \cos(\theta + \phi) = 0 \quad (2.117)$$

In maniera analoga, se B si muove nella direzione DB , si ha la seguente condizione di ottimalità



Figura 2.90: (III) Un'altra variazione particolare di δL_0 , δL_1 , δL_2 , corrispondente ad uno spostamento di B a B' lungo BC . (IV) Una terza variazione causata da uno spostamento di B a B' lungo BD .

$$-a_0^2 \cos \phi + a_1^2 \cos(\theta + \phi) + a_2^2 = 0 \quad (2.118)$$

Risolvendo le equazioni (2.116)–(2.118) per $\cos \theta$, $\cos \phi$, $\cos(\theta + \phi)$, si ottengono le formule

$$\begin{aligned} \cos \theta &= \frac{a_0^4 + a_1^4 - a_2^4}{2a_0^2 a_1^2} \\ \cos \phi &= \frac{a_0^4 - a_1^4 + a_2^4}{2a_0^2 a_2^2} \\ \cos(\theta + \phi) &= \frac{a_0^4 - a_1^4 - a_2^4}{2a_1^2 a_2^2} \end{aligned}$$

che possono essere ulteriormente semplificate, tenendo conto che $Q_0 = Q_1 + Q_2$, e quindi $A_0^3 = a_1^3 + a_2^3$.

Le relazioni precedenti forniscono 'interessanti' informazioni. Ad esempio, se $a_2 > a_1$, allora $\theta > \phi$, mentre se $a_1 = a_2$, allora $\theta = \phi$. Quindi, se i raggi dei due rami della biforcazione sono uguali, allora sono pure uguali gli angoli della biforcazione; si ha inoltre $a_1/a_0 = \cos \theta = 2^{-1/3} \approx 0.794$, da cui $\theta \approx 37.5$.⁸⁸

Naturalmente, tali risultati, pur in 'ragionevole' accordo con le osservazioni sperimentali, sono puramente indicativi in quanto ottenuti come frutto di numerose semplificazioni, in particolare il fatto che i vasi sono considerati rigidi, il fluido è considerato incomprimibile e Newtoniano, il flusso è supposto stazionario e la geometria dei vasi è supposta 'semplice'.

Nel successivo paragrafo esamineremo l'estensione al caso di vasi elastici.

2.8.6 Flusso laminare stazionario in un tubo elastico

Consideriamo il flusso in un tubo elastico di forma circolare cilindrica (cfr. Figura 2.91). Il flusso è mantenuto da un gradiente di pressione. La pressione è, quindi, non uniforme: più

⁸⁸Let a_0 denote the radius of the aorta, and assume equal bifurcation in all generations. Then the radius of the first generation is $(0.794)^2 a_0$, and, generally, that of the n th generation is $a_n = (0.794)^n a_0$. If a capillary blood vessel has a radius of 5×10^{-4} cm and the radius of the aorta is $a_0 = 1.5$ cm, then $n \approx 30$. Thus 30 generations of equal bifurcation are needed to reduce that aorta to capillary dimension. Since each generation multiplies the number of vessels by 2, the total number of blood vessels is $2^{30} \approx 10^9$. But these estimates cannot be taken too seriously, because arteries rarely bifurcate symmetrically (as required by the hypothesis $a_1 = a_2$). Of the arteries of man there is one symmetric bifurcation; of the dog there are none, [432].

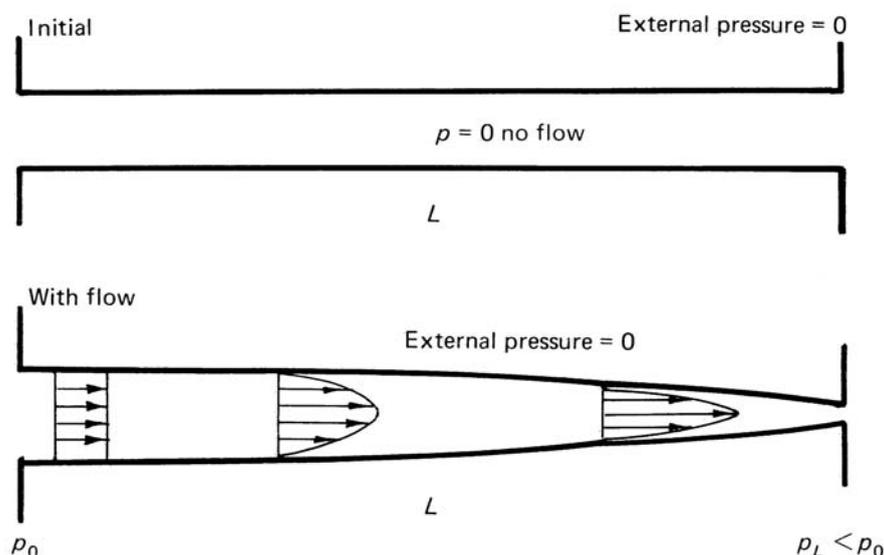


Figura 2.91: Flusso in un tubo elastico di lunghezza L .

alta al punto di ingresso e più bassa al punto di uscita. Dal momento che il tubo è elastico, il diametro del tubo non è uniforme e la non uniformità dipende dal flow rate.

Come si vede, il problema della determinazione di una relazione tra pressione e flusso si complica notevolmente: si tratta, in pratica, di risolvere un *problema a frontiera libera*, in quanto il dominio su cui cercare la soluzione dipende dalla soluzione stessa.

Per la sua risoluzione può essere utilizzata una procedura di tipo *iterativo*, che illustreremo nel seguito in un contesto semplificato.

L'idea consiste nello 'scomporre' il problema in due componenti più semplici, come illustrato in Figura 2.92. Nel blocco inferiore, si ritiene il vaso come un condotto rigido con una parete di forma specificata. Per un flusso assegnato, calcoliamo la distribuzione di pressione. Tale distribuzione di pressione è allora applicata come carico sul tubo elastico, come mostrato nel blocco superiore. In questo modo possiamo analizzare la deformazione del tubo elastico nella maniera usuale della teoria dell'elasticità (cfr. Appendice A). Successivamente, il risultato del calcolo è utilizzato per determinare la forma della frontiera del problema idrodinamico del blocco inferiore. Il procedimento si arresta quando si è ottenuta una soluzione 'consistente'.⁸⁹

In termini matematici la procedura può essere formalizzata nel seguente modo. Assumiamo che il tubo sia lungo e sottile, che il flusso sia laminare e stazionario, che i fenomeni di disturbo

⁸⁹Un'altra strategia, nota come *Immersed Boundary Method* e introdotta e analizzata in [895], [897], [898], [899], [900], [896], [789], [790] e [792] (si veda anche il [link 80](#)), tratta i due problemi, la dinamica del fluido e il problema del comportamento meccanico delle pareti dei vasi sanguigni, come un *unico* problema. In maniera semplificata, in tale impostazione, per descrivere il flusso del sangue nel cuore viene considerato il moto di un fluido incompressibile viscoso che contiene un sistema 'immersed' di fibre contrattili. "The immersed boundary method is for problems in which immersed incompressible viscoelastic bodies or immersed elastic boundaries interact with viscous incompressible fluid. The philosophy of the method is to blur the distinction between fluid dynamics and elasticity. Both the Eulerian variables that are conventionally used in fluid dynamics and also the Lagrangian variables that are conventionally used in elasticity theory are employed. Upon discretization, these two kinds of variables are defined on a fixed Cartesian grid and a moving curvilinear grid, respectively" ([896]).

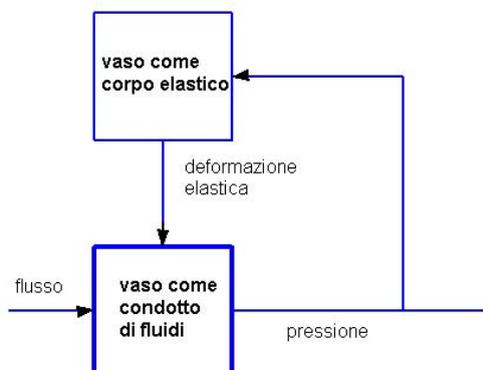


Figura 2.92: Un sistema emoelastico analizzato come un sistema feedback di due unità funzionali: un corpo elastico e un meccanismo di trasporto di fluido.

all'ingresso e all'uscita siano trascurabili, e che il tubo 'deformato' rimanga regolare e sottile. Sotto tali ipotesi la soluzione ottenuta nel paragrafo 2.8.3 può essere considerata una 'buona approssimazione' in tutto il tubo e, nell'ipotesi che il fluido sia Newtoniano si ha (equazione (2.106))

$$\frac{dp}{dx} = -\frac{8\mu}{\pi a^4} Q \quad (2.119)$$

In condizioni stazionarie e se il tubo è non permeabile, il volume-flow rate Q è una costante lungo il tubo. Il raggio del tubo a è una funzione di x a causa della deformazione elastica. Integrando l'equazione (2.119) si ottiene

$$p(x) = p(0) - \frac{8\mu}{\pi} Q \int_0^x \frac{1}{a(x)^4} dx \quad (2.120)$$

Per calcolare il raggio $a(x)$, supponiamo che inizialmente il tubo sia un cilindro circolare con raggio a_0 e che la pressione esterna sia zero (in caso contrario, la variabile p utilizzata nel seguito è la differenza tra la pressione interna e esterna). Se h è lo spessore (supposto 'piccolo') della

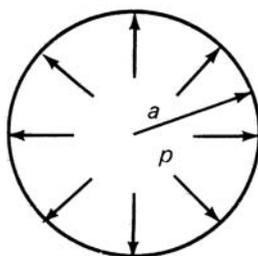


Figura 2.93: Distensione di un tubo elastico dovuta alla pressione interna.

parete del vaso, l'average circumferential stress' sulla parete è dato da (cfr. Appendice A e più in dettaglio, ad esempio, [430])

$$\sigma_{\theta\theta} = \frac{p(x)a(x)}{h} \quad (2.121)$$

Nell'ipotesi che la tensione assiale sia nulla e che il materiale della parete sia descritto dalla legge di Hooke, il 'circumferential strain' è dato da

$$e_{\theta\theta} = \frac{\sigma_{\theta\theta}}{E} \quad (2.122)$$

ove E è il modulo di Young del materiale della parete.⁹⁰ Lo strain $e_{\theta\theta}$ è, per definizione

$$e_{\theta\theta} = \frac{a(x) - a_0}{a_0} = \frac{a(x)}{a_0} - 1$$

da cui

$$a(x) = a_0 \left[1 - \frac{a_0}{Eh} p(x) \right]^{-1}$$

e, per sostituzione in (2.120)

$$\left(1 - \frac{a_0}{Eh} p(x) \right)^{-4} = -\frac{8\mu}{\pi a_0^4} Q dx \quad (2.123)$$

Integrando da 0 a L e utilizzando le condizioni ai limiti $p = p(0)$, per $x = 0$ e $p = p(L)$ per $x = L$, si ottiene la seguente relazione pressione-flusso

$$\frac{Eh}{3a_0} \left\{ \left[1 - \frac{a_0}{Eh} p(L) \right]^{-3} - \left[1 - \frac{a_0}{Eh} p(0) \right]^{-3} \right\} = -\frac{8\mu}{\pi a_0^4} L Q \quad (2.124)$$

dalla quale si vede che *il flusso non è una funzione lineare della differenza di pressione $p(0) - p(L)$* .⁹¹

La soluzione ottenuta è basata sull'ipotesi che le pareti dei vasi sanguigni siano dei materiali descritti adeguatamente dalla legge di Hooke. In effetti, le pareti sono materiali con proprietà reologiche più complesse (elasticità non lineare, viscoelasticità, cfr. Appendice A paragrafo A.1.7), e quindi la relazione (2.124) è da ritenere una 'prima approssimazione'.

Lasciando come 'esercizio' l'introduzione di ipotesi più 'raffinate' nell'analisi precedente, esaminiamo brevemente la seguente semplice ipotesi

$$a = a_0 + \alpha p/2$$

ove a_0 è il raggio del vaso quando la pressione sulle pareti è nulla e α è una *compliance constant*.⁹²

⁹⁰Più precisamente, si ha

$$e_{\theta\theta} = \frac{1}{E} (\sigma_{\theta\theta} - \nu\sigma_{xx} - \nu\sigma_{rr})$$

ove ν è il Poisson ratio (cfr. Appendice A). Ma σ_{xx} è assunto uguale a zero e σ_{rr} è, in generale, molto più piccolo di $\sigma_{\theta\theta}$ per i tubi di 'piccolo spessore'.

⁹¹Tuttavia, se $a_0 p(0) \ll (Eh)$ e $a_0 p(L) \ll (Eh)$ la relazione 'diventa' lineare.

⁹²Tale ipotesi è una 'buona' rappresentazione, ad esempio, dei vasi sanguigni polmonari. *The compliance of the venous compartment is about 24 times as great as the compliance of the arterial system, because the veins are both larger and weaker than the arteries. It follows that large amounts of blood can be stored in the veins with only slight changes in venous pressure, so that the veins are often called storage areas. The blood vessels in the lung are also much more compliant than the systemic arteries, [638].*

Con semplici calcoli si può mostrare la seguente relazione tra pressione e flusso

$$\frac{20\mu\alpha L}{\pi} Q = [a(0)]^5 - [a(L)]^5$$

in base alla quale il flusso varia con la differenza della quinta potenza del raggio del tubo.

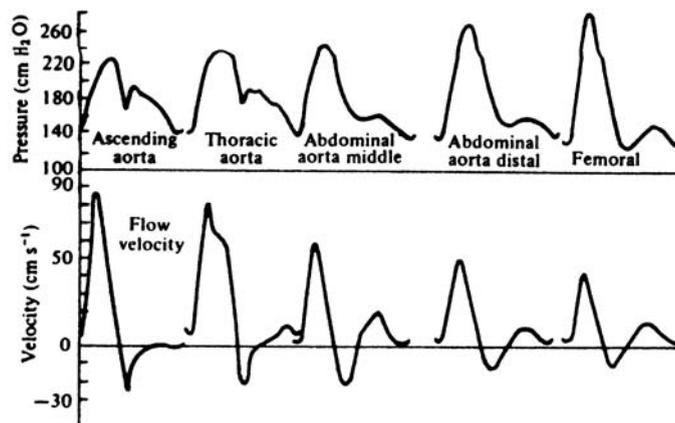


Figura 2.94: La forma del pulse arteriale nelle arterie del cane ([881]).

2.8.7 Propagazione di onde nei vasi sanguigni

Una caratteristica peculiare del flusso del sangue è la presenza delle *pulsazioni* generate dall'azione di 'pompa' del cuore. Ogni battito del cuore invia un 'pulse' di sangue (un'onda di pressione e di velocità di flusso) attraverso le arterie, e la forma di tale 'pulse arteriale' si modifica all'aumentare della distanza dal cuore (cfr. Figura 2.94). Un problema interessante è la comprensione di tali modificazioni e il loro significato clinico in termini di proprietà del sangue e delle pareti arteriose.⁹³

⁹³ *Clinical applications of pulse wave studies are generally aimed at the following:*

- (a) *To discover and explain diseases of the arteries such as atherosclerosis, stenosis, and aneurysm. To locate sites that need surgical treatment.*
- (b) *To infer the condition of the heart.*
- (c) *To diagnose diseases anywhere in the body.*

The approach to any of these objectives is to extract information from the characteristics of the waves. The most ancient method is to use fingers as probes. Modern transducers and computers have replaced the role of the fingers, but the principle remains the same: any abnormality in the condition of the body affects pulse waves, which carry the message from distant sites. . . . Events in the aorta reflect the function of the heart in health and disease. Cardiac catheterization has provided the opportunity to record pulsatile pressure in all chambers of the heart and great vessels. Simultaneous measurement of phasic blood pressure and flow during clinical aortic (or pulmonary arterial) catheterization has provided the data necessary to calculate the total hydraulic power or energy required to move blood into the vascular system and to define the input impedance of the arterial system. Input impedance and hydraulic power are important factors in evaluating the function of the heart as a pump.

But the idea of extracting information from the arterial pulse waves to gain information about the heart and other organs of the body remains an ideal. If we were able to read all the messages in the arterial pulse waves, then all we need is to observe these waves in some conveniently located arteries (such as the radial artery on

Dal momento che le proprietà del flusso cambiano nel tempo a causa dei successivi pulses, può essere interessante esaminare il significato dei vari termini dell'equazione di Navier-Stokes (cfr. Appendice A)

$$\rho \frac{\partial u_i}{\partial t} + \rho \left(u_1 \frac{\partial u_i}{\partial x_1} + u_2 \frac{\partial u_i}{\partial x_2} + u_3 \frac{\partial u_i}{\partial x_3} \right) = X_i - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \left(\frac{\partial^2}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2}{\partial x_2^2} + \frac{\partial^2}{\partial x_3^2} \right) u_i \quad (2.125)$$

per $i = 1, 2, 3$. Tale equazione rappresenta il bilancio di quattro tipi di forze

$$\left(\begin{array}{c} \text{transient} \\ \text{inertia} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{c} \text{convective} \\ \text{inertia} \end{array} \right) = \left(\begin{array}{c} \text{body} \\ \text{force} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{c} \text{pressure} \\ \text{force} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{c} \text{viscous} \\ \text{force} \end{array} \right)$$

Tali forze non sono ugualmente importanti ad ogni istante. In un flusso stazionario la 'transient inertial force' si annulla. In un fluido ideale la 'viscous force' si annulla. Nell'equilibrio idrostatico tutte le forze, salvo la 'body force' e la 'pressure force', si annullano.

Ma questi sono casi 'idealizzati'. Nei problemi reali non è, in generale, facile riconoscere l'importanza relativa dei vari termini presenti nell'equazione di Navier-Stokes. Rinviando per la definizione e ulteriori considerazioni all'Appendice A, per confrontare l'ordine di grandezza del 'convective inertia' con quello della 'viscous force' è utile la definizione del numero di Reynolds: quando il numero di Reynolds è grande, la convective inertia force è più importante delle viscous forces, e viceversa quando il numero è piccolo.

Nel flusso pulsatile del sangue la 'transient inertial force' può diventare importante quando confrontata con la 'viscous force'. Per una stima, sia U una velocità caratteristica, ω una frequenza caratteristica, e L una lunghezza caratteristica. Allora il primo termine in (2.125) è di ordine di grandezza $\rho\omega U$ e l'ultimo termine è di ordine di grandezza μUL^{-2} . Il rapporto è

$$\frac{\text{transient inertia force}}{\text{viscous force}} = \frac{\rho\omega U}{\mu UL^{-2}} = \frac{\rho\omega L^2}{\mu} = \frac{\omega L^2}{\nu} \quad (2.126)$$

Se tale rapporto, che è un numero adimensionato, è grande la transient inertial force è la forza dominante, mentre è la viscous force ad essere dominante quando il rapporto è piccolo.

Il numero $\omega L^2/\nu$ definito in (2.126) (con significato di *frequency parameter*), è chiamato *Stokes' number* (studiato da G. Stokes nel 1840). Nelle applicazioni è più noto il numero corrispondente alla sua radice quadrata

$$N_W = L \sqrt{\frac{\omega}{\nu}} \quad (2.127)$$

noto come *Womersley number* (J.R. Womersley, 1950). Se L è assunto come il raggio del vaso sanguigno, il numero di Womersley è spesso scritto come

$$\alpha = N_W = \frac{D}{2} \sqrt{\frac{\omega}{\nu}}$$

ove D è il diametro del vaso sanguigno. Nelle arterie dei mammiferi il valore di α calcolato a partire della frequenza del battito cardiaco può essere notevolmente più grande di 1. Per

the wrist) in order to get the message, and the art of noninvasive diagnosis would have been moved ahead a big step, [432].

esempio, un valore tipico di α nell'aorta dell'uomo è 20, in un cane è 14, in un gatto, 8, e in un topo, 3. Si vede, quindi, che in tali aorte la inertial force è la forza prevalente nel flusso pulsatile.⁹⁴

Passiamo ora ad esaminare il problema della 'pulse-wave propagation' nelle arterie, incominciando da una situazione 'idealizzata'.

Dato un tubo di lunghezza infinita, isolato, cilindrico circolare, elastico, e contenente un liquido omogeneo, incomprimibile e non viscoso, consideriamo il problema di determinare la velocità alla quale si propagano lungo il tubo le onde corrispondenti ad una perturbazione generata in un punto particolare del tubo.

Supponiamo ancora che l'ampiezza dell'onda sia 'piccola' e la lunghezza 'grande' rispetto al raggio del tubo, in maniera che si possa ritenere il flusso sostanzialmente unidimensionale, con una componente longitudinale della velocità $u(x, t)$, funzione della coordinata assiale x e del tempo t . Rispetto a u , le altre componenti della velocità sono ritenute trascurabili.

Indicata allora con $A(x, t)$ la sezione trasversale del tubo e con $p_i(x, t)$ la pressione nel tubo, si ha la seguente equazione di continuità (o conservazione di massa)

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(u A) = 0 \quad (2.128)$$

e l'equazione di moto

$$\frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p_i}{\partial x} = 0 \quad (2.129)$$

Tale equazioni possono essere considerate casi particolari delle equazioni di campo generali introdotte in Appendice A. Oppure, più direttamente, possono essere ottenute attraverso un bilancio su un elemento di fluido, come illustrato in Figura 2.95. Lasciamo come esercizio i corrispondenti calcoli.

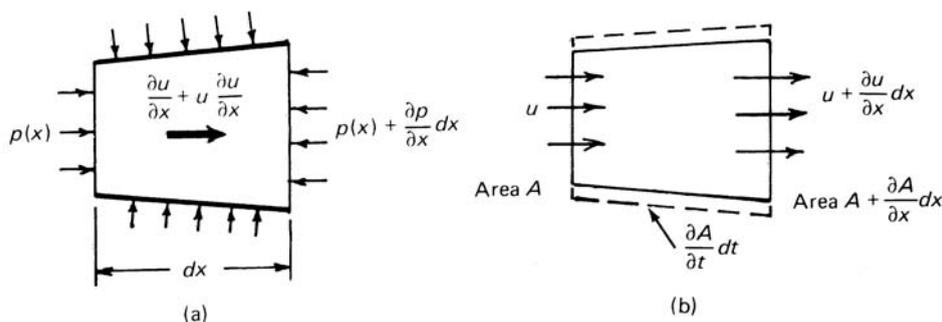


Figura 2.95: Diagramma di un elemento di arteria, che evidenzia la pressione, la velocità, e il displacement della parete.

⁹⁴ Thus, if α is large, the effect of the viscosity of the fluid does not propagate very far from the wall. In the central portion of the tube the transient flow is determined by the balance of the inertial forces and pressure forces (first and fourth terms in Eq. (2.125)), and the elastic forces in the wall (through the boundary conditions), as if the fluid were nonviscous. We therefore expect that when the Womersley number is large the velocity profile in a pulsatile flow will be relatively blunt, in contrast to the parabolic profile of the Poiseuille flow, which is determined by the balance of viscous and pressure forces., [432].

La relazione tra p_i e A può essere molto complicata. Per semplicità, introdurremo un'altra ipotesi, ossia che A dipenda soltanto dalla pressione sulla parete $p_i - p_e$ (p_e pressione che agisce sull'esterno del tubo)

$$p_i - p_e = P(A) \quad (2.130)$$

con $P(A)$ funzione assegnata. Sottolineiamo, comunque, che l'equazione (2.130) è una 'grossa' semplificazione. In effetti, è noto che nella teoria delle shells elastiche la deformazione del tubo dipende dal carico applicato (che include anche la inertial force della parete del tubo) attraverso un insieme di equazioni alle derivate parziali. Ritorniamo brevemente nel seguito su tali generalizzazioni.

Con l'ipotesi (2.130) si è ignorata la massa del tubo e le equazioni alle derivate parziali sono sostituite da equazioni algebriche. In pratica, la dinamica del tubo è sostituita dalla statica e la viscoelasticità della parete del tubo è trascurata.

Come vedremo, nello studio della propagazione delle onde ha una particolare importanza la derivata della funzione $P(A)$, in quanto la grandezza

$$c = \sqrt{\frac{A}{\rho} \frac{dP}{dA}} \quad (2.131)$$

rappresenta la velocità di propagazione delle onde.

Consideriamo il caso particolare in cui la funzione $P(A)$ è lineare (ipotesi 'adeguata' per i 'compliant vessels', quali le arterie polmonari e le vene). Chiamato a_i il raggio del vaso, si ha

$$2a_i = 2a_{i0} + \alpha p_i \quad (2.132)$$

ove a_{i0} e α sono costanti indipendenti dalla pressione del sangue p_i : α è la 'compliance constant' del vaso, e a_{i0} è il raggio quando $p_i = 0$. Per derivazione, si ha

$$da_i = \frac{\alpha}{2} dp_i \quad (2.133)$$

Il fenomeno della propagazione delle onde è allora governato dalle equazioni (2.128), (2.129) e (2.133).

Incominciamo ad analizzare una versione linearizzata del modello, ossia consideriamo delle piccole perturbazioni in un tubo circolare cilindrico riempito da un liquido inizialmente in stato stazionario. In questo caso u è 'piccola' e il secondo termine in (2.129) può essere trascurato. Si ha quindi

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p_i}{\partial x} = 0 \quad (2.134)$$

L'area A è uguale a πa_i^2 , e sostituendo nell'equazione (2.128) si ha

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{2}{a_i} \frac{a_i}{\partial t} = 0$$

ove si è tenuto conto che $\partial a_i / \partial x \ll 1$ (grazie all'ipotesi che l'ampiezza dell'onda è molto più piccola della lunghezza dell'onda), e quindi sono stati trascurati i termini piccoli del secondo ordine. Dall'equazione (2.133) si ha allora

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\alpha}{a_i} \frac{p_i}{\partial t} = 0 \quad (2.135)$$

Derivando l'equazione (2.134) rispetto a x e l'equazione (2.135) rispetto a t , sottraendo le due equazioni ottenute, e trascurando il termine del secondo ordine $(\alpha/a_i^2)(\partial a_i/\partial t)(\partial p_i/\partial t)$, si ottiene

$$\boxed{\frac{\partial^2 p_i}{\partial x^2} - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p_i}{\partial t^2} = 0} \quad (2.136)$$

ove

$$c^2 = \frac{a_i}{\rho \alpha} \quad (2.137)$$

L'equazione (2.137) è la nota equazione delle onde (*wave equation*), e la quantità c è la velocità di propagazione delle onde (*wave speed*).

Si verifica facilmente che, se $f(z)$ è una funzione arbitraria di z , sufficientemente regolare, le funzioni $f(x - ct)$ e $f(x + ct)$ sono soluzioni di (2.136), e rappresentano onde che si propagano, rispettivamente in direzione per x crescente e per x decrescente, con velocità c .

Si può vedere facilmente che la velocità assiale u e il raggio a sono soluzioni della stessa equazione (2.137).

Tubo elastico con pareti sottili

Se il tubo ha una parete sottile e il materiale è descritto dalla legge di Hooke, allora ad un cambiamento infinitesimo da_i del raggio, corrisponde un cambiamento $2\pi da_i$ della circonferenza e un 'circumferential strain' è $2\pi da_i/2\pi a_i = da_i/a_i$. Se E è il modulo di Young del materiale della parete, il 'circumferential stress' varia della quantità $E da_i/a_i$. Se lo spessore della parete è h , la tensione nella parete varia di $E h da_i/a_i$, che è bilanciato dal cambiamento della pressione dp_i . Imponendo la condizione di equilibrio delle forze che agiscono su un corpo libero, si ha

$$\frac{E h da_i}{a_i} = a_i dp_i$$

Osservando che tale equazione ha la stessa forma della equazione (2.133), con $\alpha/2 = a_i^2/(Eh)$, si vede allora che in questo caso la wave speed è data da

$$c = \sqrt{\frac{E h}{2\rho a_i}}$$

Tale formula, ricavata per la prima volta da Thomas Young (1808), è nota come *Moens-Korteweg formula*.

I risultati del paragrafo precedente possono essere estesi al caso in cui il materiale della parete dell'arteria è considerato, più 'correttamente' dal punto di vista biologico, un materiale *elastico non lineare* (cfr. Appendice A).

Rinviando, ad esempio, a [432] per maggiori dettagli, ci limitiamo a sottolineare che in questo caso la compliance α varia con p_i, p_e e a_i

Propagazione non lineare di onde

L'equazione lineare delle onde è stata ricavata dalle equazioni non lineari (2.128), (2.129) e (2.130) come risultato di numerose semplificazioni.

Sebbene l'equazione lineare sia utile per comprendere diverse caratteristiche delle pulsazioni arteriose, quali ad esempio le onde riflesse (reflected waves) e le onde in una rete arteriale (cfr. [725]), vi sono indicazioni sperimentali che evidenziano l'importanza degli effetti non lineari (cfr. [40], [41]), in particolare la formazione di 'fronti d'onda' (shocks waves).⁹⁵

Uno strumento matematico utile per esaminare le proprietà delle soluzioni delle equazioni (2.128), (2.129), (2.130) e l'effetto delle ipotesi semplificatrici utilizzate in precedenza, è il *metodo delle caratteristiche*. Per un'introduzione semplice a tale metodo, si veda ad esempio [241] e per l'applicazione al caso particolare in considerazione [725], [881], [1017], [638].

2.8.8 Alcune conclusioni

Per 'concludere', è opportuno ricordare che le equazioni (2.128), (2.129), (2.130) sono, esse stesse, ottenute attraverso il 'sacrificio' di numerose semplificazioni, in larga parte 'dubbe' dal punto di vista biologico. In particolare, il fluido è supposto omogeneo, incomprimibile, non viscoso⁹⁶, e il flusso è supposto unidimensionale. Il tubo è supposto di lunghezza 'infinita', isolato, circolare, cilindrico.⁹⁷

Per una discussione sulla rilevanza biologica di tali semplificazioni rinviamo ad esempio a [432], mentre per dare un'idea della complessità matematica alla quale si può pervenire, richiamiamo dal **link** 79 ([932]) la formulazione di un possibile modello matematico più generale. Con riferimento alla Figura 2.96, il vaso sanguigno è rappresentato dall'insieme Ω e dalla parete Γ_w , mentre la sezione S_1 (la *upstream* section) e la S_2 (la *downstream* section), attraverso le quali il fluido entra e esce da Ω , collegano il tubo con il resto del sistema circolatorio.

⁹⁵ *One particular nonlinear effect is the steepening of the wave front as it moves away from the heart. If the wave front becomes too steep, the top of the front overtakes the bottom, and a shock, or discontinuity, forms, a solution typical of hyperbolic equations. Of course, physiologically, a true shock is not possible, as blood viscosity and the elastic properties of the arterial wall preclude the formation of a discontinuous solution. Nevertheless, it might be possible to generate very steep pressure gradients within the aorta. Under normal conditions, no such shocks develop. However, in conditions where the aorta does not function properly, allowing considerable backflow into the heart, the heart compensates by an increase in the ejection volume, thus generating pressure waves that are steeper and stronger than those observed normally. Furthermore, the pistol-shot phenomenon, a loud cracking sound heard through a stethoscope placed at the radial or femoral artery, often occurs in patients with aortic insufficiency. It has been postulated that the pistol-shot is the result of the formation of a shock wave within the artery; a shock wave that is possible because of the increased amplitude of the pressure pulse, [638].*

⁹⁶ *Even in large arteries, where the frequency parameter is large, the viscosity of the fluid still has a profound influence. Viscous stresses play a dominant role in determining stability and turbulence in the arteries, in determining whether the streamline will separate (diverge) from the wall of the vessel at branching points or at segments where a sudden change in cross section occurs such as in stenosis or aneurysm, [432].*

⁹⁷ *Real blood vessels are often curved and of variable cross section. The nonuniform cross-sectional area is associated with branching and elastic deformation of the vessel wall in response to a nonuniform pressure. . . . Curvature of a vessel has profound effect on flow. . . . Uniformity is special; nonuniformity is the rule of nature. Uniform geometry is unique; nonuniform geometry has infinite variety. There are many important nonuniformities in arteries. For example, stenosis, or local narrowing of the vessel, has great importance in pathology. Dilatation, or local enlargement of the vessel, similarly, is important in the study of diseases. Arteries branch off like a tree. The detailed flow condition at each branching point is of interest, because at such a site there is a stagnation point where the velocity and velocity gradient are zero, and not far away is a region of a high velocity gradient. The shear stress acting on the wall is nonuniform: the highest shear stress in arteries is often reached in the neighborhood of a branching point. The lowest shear stress, zero, also occurs in this neighborhood (at the stagnation point). It turns out that atherosclerosis in man is often found to be initiated in the neighborhood of some branching points, and the implication of high or low shear stress on atherogenesis seems inescapable, [432].*

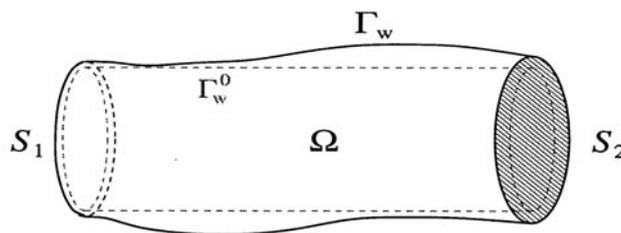


Figura 2.96: Rappresentazione schematica di un vaso sanguigno con pareti elastiche.

Con $\mathbf{u}(t, \mathbf{x})$ (con $\mathbf{x} \in \Omega, t > 0$) si indica il campo di velocità del fluido, con $p(t, \mathbf{x})$ la pressione, e con ρ la densità (supposta costante) del fluido.

Il moto del fluido è descritto dalle equazioni di Navier-Stokes

$$\begin{cases} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} - \frac{1}{\rho} \operatorname{div}(\mathbf{T}(\mathbf{u}, p)) = 0 \\ \operatorname{div} \mathbf{u} = 0 \end{cases} \quad \text{in } \Omega \quad (2.138)$$

ove \mathbf{T} è il ‘Cauchy stress tensor’ (cfr. Appendice A). Supponendo il fluido Newtoniano, si ha la seguente relazione costitutiva

$$\mathbf{T}(\mathbf{u}, p) = -p\mathbf{I} + \mu \nabla \mathbf{u} \quad (2.139)$$

ove μ è la viscosità del fluido.

Indicando con $\boldsymbol{\eta}(t)$ il displacement, ad ogni tempo t , di Γ_w rispetto ad una posizione di riferimento Γ_w^0 , su Γ_w si hanno le seguenti condizioni ‘matching’

$$\begin{cases} \mathbf{u} = \frac{d\boldsymbol{\eta}}{dt} \\ -\mathbf{T} \cdot \boldsymbol{\nu} - p_{ext} \boldsymbol{\nu} = \boldsymbol{\Phi} \end{cases} \quad \text{su } \Gamma_w \quad (2.140)$$

ove p_{ext} è la pressione esterna (supposta assegnata), $\boldsymbol{\Phi}$ è il ‘forcing term’ che agisce sulla parete e $\boldsymbol{\nu}$ è il vettore unitario della normale esterna su Γ_w .

La prima delle condizioni (2.140) garantisce la perfetta aderenza del fluido alla parete, mentre la seconda impone la continuità degli stresses sull’interfaccia (in accordo con il principio di azione e reazione).

Per quanto riguarda la descrizione della deformazione della parete, come abbiamo visto in precedenza si possono utilizzare diversi tipi di modelli. Consideriamo, ad esempio, il seguente modello ‘semplificato’. Posto

$$\Gamma_w^0 = \{(r, \theta, z) : r = R_0, 0 \leq z \leq L, 0 \leq \theta < 2\pi\}$$

con R_0 fissato, e trascurando i displacement longitudinali e angolari, per il displacement radiale $\eta_r = \eta_r(t, \theta, z)$ si ha

$$\rho_w h \frac{\partial^2 \eta_r}{\partial t^2} - k G h \frac{\partial^2 \eta_r}{\partial z^2} + \frac{Eh}{1 - \nu^2} \frac{\eta_r}{R_0^2} - \gamma \frac{\partial^3 \eta_r}{\partial z^2 \partial t} = f(t, \theta, z) \quad (2.141)$$

ove, h è lo spessore della parete, R_0 è il raggio dell'arteria di riferimento (a riposo), k è il *Timoshenko shear correction factor*, G il *shear modulus*, E lo Young modulus, ν il Poisson ratio, ρ_w la densità della parete, γ un parametro di viscoelasticità, e infine f una forza esterna.

Il modello è sostanzialmente derivato dalle equazioni di elasticità lineare per un tubo cilindrico di piccolo spessore, sotto le ipotesi che i termini 'elastic bending' siano trascurabili. Il termine $k G h \frac{\partial^2 \eta_r}{\partial z^2}$ tiene conto delle shear deformations, mentre il termine $\gamma \frac{\partial^3 \eta_r}{\partial z^2 \partial t}$ descrive il comportamento viscoelastico.

Sia le equazioni (2.138) che descrivono il moto del fluido, che le equazioni (2.141) che descrivono la deformazione della parete (collegate tra di loro dalle equazioni (2.140)), devono essere 'corredate' da opportune condizioni iniziali (rispettivamente su Ω e Γ_w^0) e condizioni ai limiti (rispettivamente su S_1, S_2 e $\partial S_1, \partial S_2$).

Naturalmente, il modello ora introdotto può essere uno strumento di indagine per il fenomeno della circolazione del sangue, soltanto se, dal punto di vista matematico risulta, in un opportuno spazio funzionale, un problema ben posto (esistenza, unicità e dipendenza continua dai dati) e per la sua risoluzione sono disponibili convenienti metodi numerici. Per risultati in questa direzione, rinviamo al [link 79](#).

2.8.9 Meccanica del nuoto e del volo

L'argomento è 'splendidamente' introdotto dalla Figura 2.97 e dalle seguente introduzione alla monografia [219], uno, insieme a [725], dei lavori più significativi nel settore. Per ulteriori approfondimenti si veda [1113], [885], [18], e in particolare [880] per un'analisi delle relazioni tra le funzioni locomotorie e le dimensioni di un animale (*scale effects*).

... Those familiar with the aerodynamics of fixed-wing aircraft or the hydrodynamics of ships, to take two examples from many, are well aware that in these applications the theory is concerned with design as well as analysis. The products of our technology are both the subjects and the results of our mathematical modeling. In 'natural' swimming and flying the situation is no longer the same. Nature has already provided the answers. We see around us the products of evolution and our task is to understand these 'solutions' in the context of the presumably universal laws of mechanics. Some of our old ideas may be very useful, and it is precisely in those cases that our conclusions will probably be most secure. But the excitement lies near the boundaries of our perception, with the very small, the very fast, the elusive creatures of air and sea whose movements respect our mechanics but not necessarily our theories.

It is, therefore, not unexpected that analysis of natural swimming and flying is, from the standpoint of classical fluid mechanics, a difficult subject. Typically the geometry is complicated, the flow field highly nonstationary, the Reynolds numbers range awkward. But then our ultimate aim is understanding rather than design, and in many cases precise modeling is less useful than qualitative analysis grounded on very basic fluid mechanics ([219]).

Ancora una volta, come in tanti altri settori nello studio della 'vita', siamo 'costretti a dichiarare' che si tratta di un campo assai vasto e 'difficile' da analizzare mediante gli attuali strumenti matematici.

In pratica, si ritrovano i problemi tipici della fluidodinamica esaminati nel paragrafo precedente (modellizzati, in particolare, dall'*equazione di moto di Navier-Stokes*), con l'ulteriore complicazione che il corpo (dell'animale), al quale il fluido aderisce, ha una forma che varia nel tempo, in una complicata interazione con la *risposta* del fluido.

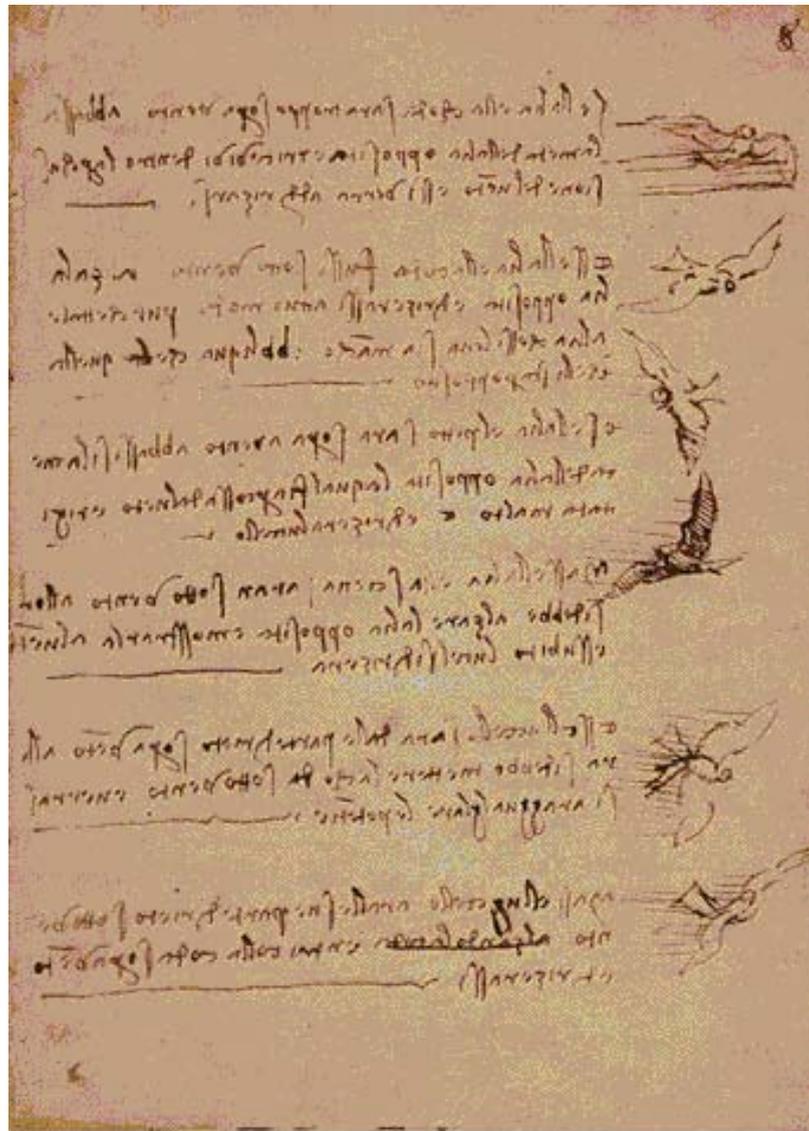


Figura 2.97: Leonardo da Vinci: *Codice sul volo degli uccelli* (~ 1505), Biblioteca Reale di Torino. Composto da 17 pagine (21×15 cm), tratta principalmente del volo degli uccelli che Leonardo analizza con un rigoroso approccio meccanico. Viene studiata la funzione dell'ala, la resistenza dell'aria, i venti e le correnti.

Anche da questo semplice cenno, si può intuire l'esistenza di problematiche matematiche assai 'suggestive', e probabilmente, l'esigenza di nuove idee e impostazioni.

Rinviando alle opere citate e alla corrispondente bibliografia per un approfondimento, daremo nel seguito una breve introduzione al problema.

Breve introduzione

Consideriamo un 'organismo' (microorganismo, pesce, uccello, insetto, ...) che si muove in un mezzo (fluido) circostante. Il moto del fluido è determinato dalle equazioni di Navier-Stokes (cfr. Appendice A)

$$\begin{aligned}\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} + \frac{1}{\rho} \nabla p - \nu \Delta \mathbf{u} &= \mathbf{g} \\ \nabla \cdot \mathbf{u} &= 0\end{aligned}$$

che sono soddisfatte nella regione esteriore dell'organismo. La ρ e la ν corrispondono al solito, rispettivamente alla densità del fluido e alla kinematic viscosity (supposte entrambe costanti). Lo stato del fluido ad ogni istante è descritto dal campo di pressione $p(\mathbf{x}, t)$ e dal campo di velocità $\mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$, con $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3$, $t > 0$. La \mathbf{g} rappresenta l'azione del campo gravitazionale.

Un organismo può, per lo più, essere considerato una regione impenetrabile (generalmente di volume costante) sulla cui frontiera S il fluido aderisce. Se S_0 indica l'insieme dei punti di frontiera per $t = 0$, e se $\mathbf{x}_S(\mathbf{x}_0, t)$ è la posizione di un punto di frontiera inizialmente in \mathbf{x}_0 , la condizione per il fluido alla frontiera è

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}(t), t) = \dot{\mathbf{x}}_S(\mathbf{x}_0, t), \quad \mathbf{x}_0 \in S_0$$

Come osservato in precedenza, la difficoltà 'nuova' del problema è nel fatto che la S non è nota, ma varia nel tempo ed è, sostanzialmente, parte della soluzione. Essa dipende dalle 'decisioni' assunte dall'organismo, ma anche dalla *risposta* del fluido ai suoi cambiamenti di forma.

Il modello si completa applicando la terza legge di Newton al *sistema delle particelle comprendente l'organismo e il fluido*: la forza totale esercitata dal fluido su S deve essere uguale alla 'rate of change' del momento lineare dell'organismo, meno la forza di gravità.

In definitiva, il modello così ottenuto, può essere interpretato come il *sistema di stato di un problema di controllo*, ove la variabile di controllo è la decisione dell'organismo di cambiare la sua forma, e l'obiettivo è quello di volare, nuotare, ..., da raggiungere con il *minimo costo*, in termini di energia e di lavoro.

E chi vuol por termine a gli umani ingegni?
Galileo, *Lettera a Don Benedetto Catelli, 1615*

E' gloria di Dio nascondere le cose
E' gloria dei re investigarle.
Proverbi 25:2

Capitolo 3

Calcolo e biologia molecolare segreti della vita

Oggetto di questo capitolo sono le interazioni tra la *matematica* e la *biologia molecolare*.

La biologia molecolare rappresenta una delle maggiori sintesi intellettuali del ventesimo secolo. Nata dalla fusione delle due discipline tradizionali della genetica e della biochimica,¹ è diventata uno strumento di indagine in grado, virtualmente, di affrontare e risolvere i maggiori problemi della biologia e della medicina. Inoltre, ha dato origine ad un insieme di tecniche (la *recombinant DNA technology*²) estremamente efficaci sia nella ricerca di base che nella ingegneria biologica.

La disponibilità di tali tecniche ha permesso ai biologi molecolari di assemblare una grande quantità di dati riguardanti la struttura e la funzione dei geni e delle proteine, rendendo possibile l'impresa di una catalogazione virtuale di tutti i geni e di tutte le strutture delle proteine di base, nonché della loro funzionalità.

In questa impresa la matematica e la 'computer science' hanno assunto un ruolo sempre più importante: nell'*organizzazione, interpretazione e programmazione* delle informazioni sperimentali. In particolare, la matematica è destinata ad avere nella biologia un ruolo analogo a quello che ha avuto nel passato, anche se in forme differenti, per lo sviluppo della fisica e delle applicazioni di tipo ingegneristico.

Per avere un'idea, e limitandoci agli aspetti computazionali, diamo un breve lista di problemi importanti nella biologia molecolare e nel progetto genoma.

¹La biochimica e la genetica hanno avuto originariamente come oggetto di ricerca rispettivamente le proteine e i geni. Mostrando come i geni codificano le proteine, la biologia molecolare ha dimostrato che i due campi, apparentemente distinti, sono di fatto prospettive complementari dello stesso oggetto. "The rediscovery of Mendel's laws of heredity in the opening weeks of the 20th century sparked a scientific quest to understand the nature and content of genetic information that has propelled biology for the last hundred years. The scientific progress made falls naturally into four main phases, corresponding roughly to the four quarters of the century. The first established the cellular basis of heredity: the chromosomes. The second defined the molecular basis of heredity: the DNA double helix. The third unlocked the informational basis of heredity, with the discovery of the biological mechanism by which cells read the information contained in genes and with the invention of the recombinant DNA technologies of cloning and sequencing by which scientists can do the same. The last quarter of a century has been marked by a relentless drive to decipher first genes and then entire genomes, spawning the field of genomics" ([597]).

²Con il termine 'recombinant DNA technology' (cfr. Capitolo 1) si indica la possibilità di riprodurre una illimitata quantità di molecole di uno specifico DNA mediante l'utilizzo di particolari enzimi. La possibilità di 'manipolare' il DNA è alla base dell'*ingegneria delle proteine*, ossia del controllo della sequenza di aminoacidi che definisce una proteina.

- *Protein folding*: Data la struttura primaria di una proteina, calcolare o stimare la sua struttura tridimensionale.
- *Sequence Comparisons*: Data una sequenza S e un insieme di sequenze G , trovare tutte le sequenze in G , che sono simili a S .
- *Multiple Alignment*: Dato un insieme di stringhe, trovare segmenti che siano simili in tutte le stringhe.
- *Partial Digest*: Dato un insieme di distanze $|X_i - X_j|, 1 \leq i < j \leq n$, ricostruire la serie originale X_1, \dots, X_n .
- *Shortest Common Superstring*: Date le stringhe S_1, S_2, \dots, S_n , trovare una stringa S tale che per ogni $1 \leq i \leq n$, S_i appaia continuamente in S , e S sia la più corta con questa proprietà.
- *Physical Mapping*: Data una matrice 0,1 di ‘probes versus clones’, ricostruire i corrispondenti posti di clones or probes.
- *Evolutionary Trees*: Dati i genomi di più organismi, costruire un albero evoluzionistico (evolutionary tree) nel quale il numero delle mutazioni (changes) sia minimo.

Nessun dubbio, quindi, sulla necessità e sull’opportunità di una collaborazione tra matematici e biologi. Del resto, da una tale collaborazione può avvantaggiarsi, oltre che la biologia, anche la matematica stessa con l’individuazione di nuovi campi di ricerca.

Tradizionalmente, comunque, tra i due settori di ricerca esiste una ‘barriera di comunicazione’, dovuta essenzialmente ad una insufficiente conoscenza del reciproco settore.

Lo spirito con cui si affrontano in questo capitolo alcuni classici problemi della biologia molecolare rappresenta un tentativo per ‘abbassare’ tale barriera. Per un approfondimento in questa direzione, si veda in particolare [712], [797], [685], [775], [774].³

3.1 Problema protein folding

Il problema *protein folding*, punto d’incontro tra fisica, chimica, biologia e matematica computazionale, significa, in maniera schematica, comprendere *come un polimero costituito da*

³ “The primary purpose for encouraging biologists and mathematicians to work together is to investigate fundamental problems that cannot be approached only by biologists or only by mathematicians. If this effort is successful, future years may produce individuals with biological skills and mathematical insight and facility. At this time such individuals are rare; it is clear, however, that a greater percentage of the training of future biologists must be mathematically oriented. Both disciplines can expect to gain by this effort. Mathematics is the ‘lens through which to view the universe’ and serves to identify the important details of the biological data and suggest the next series of experiments. Mathematicians, on the other hand, can be challenged to develop new mathematics in order to perform this function” ([774]). “The revolutionary progress in molecular biology within the last 30 years opens the way to full understanding of the molecular structures and mechanisms of living organisms. Interdisciplinary research in mathematics and molecular biology is driven by ever-growing experimental, theoretical, and computational power. The mathematical sciences accompany and support much of the progress achieved by experiments and computations, as well as provide insight into geometric and topological properties of biomolecular structures and processes. ([797]).

una sequenza⁴ lineare di aminoacidi (struttura primaria, 'primary structure') si dispone (si avvolge, fold), in una struttura tridimensionale (struttura terziaria, 'tertiary structure', 'conformation'), energeticamente più favorevole (ossia quella particolare disposizione 'nativa' che permette di formare il massimo numero di contatti atomici favorevoli fra essa e il suo ambiente normale (cfr. Figura 3.1).⁵

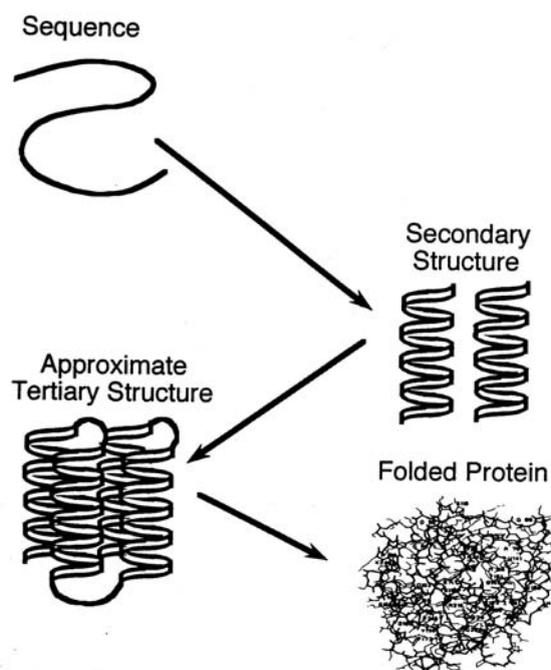


Figura 3.1: Rappresentazione schematica delle varie strutture di una proteina.

Premesso che conoscere la struttura tridimensionale⁶ di una proteina è fondamentale per comprendere le sue proprietà fisiche e biologiche e che mediante l'ingegneria genetica è possibile produrre una proteina con una sequenza desiderata di aminoacidi, è evidente l'importanza della risoluzione del problema protein folding.⁷

In particolare, dovrebbe semplificare enormemente il compito di interpretare i dati raccolti

⁴Sequenza, da una radice tardo-latina, indica l'ordine in cui sono disposti gli elementi di una catena.

⁵L'origine del problema protein folding è, comunemente, collegata ad un esperimento biochimico di C.B. Anfinsen negli anni '50; da [125]: *C.B. Anfinsen found that ribonuclease could be denatured (unfolded) and renatured reversibly. This and other evidence led him to conclude that a protein's amino acid sequence fully determines its 3-D structure—that is, structure is somehow encoded in sequence.*

Il problema di determinare, data una struttura, quali sequenze la 'adottano' come loro struttura nativa è chiamato *inverse protein folding*.

⁶Tutte le proteine di cui è nota struttura (circa 100000) sono memorizzate nel *Protein Data Bank*, PDB (cfr. [link 18](#)); un file PDB (corrispondente ad una particolare proteina) contiene in particolare la sua struttura primaria e gli atomi con le loro coordinate tridimensionali.

⁷Dal punto di vista sperimentale gli strumenti per conoscere la struttura tridimensionale di una proteina sono basati sulla cristallografia a raggi X e alla spettroscopia NMR (Nuclear Magnetic Resonance). Con tali tecniche sembra, tuttavia, difficile tenere il passo con l'esplosione di informazioni sulle sequenze delle proteine fornite dalle tecniche di calcolo di sequenze del DNA; in ogni caso, esse sono onerose sia in termini di apparecchiature che di tempo (mesi di laboratorio, molto più lente di quanto richiesto per le sequenze di DNA). Da [685]: ... more

nell'ambito del progetto Genoma Umano, comprendere il meccanismo della ereditarietà e delle malattie infettive,⁸ progettare farmaci con specifiche proprietà terapeutiche (cfr. ad esempio [66])⁹, e coltivare polimeri biologici con proprietà materiali specifiche.

La letteratura sui vari aspetti del protein folding è vastissima (cfr. ad esempio il [link 19](#)). Nel seguito ci si limiterà a segnalare alcuni lavori più strettamente collegati con gli aspetti trattati.

D'altra parte, ciò che segue ha il solo obiettivo di introdurre l'argomento, con l'intento di suscitare, almeno, curiosità e interesse. La trattazione si appoggerà in particolare sui lavori [833], [685], [969], [775], [797]. Per un approfondimento delle nozioni biochimiche si veda, ad esempio, [1133], [326], [1063], [284], [781], [379].

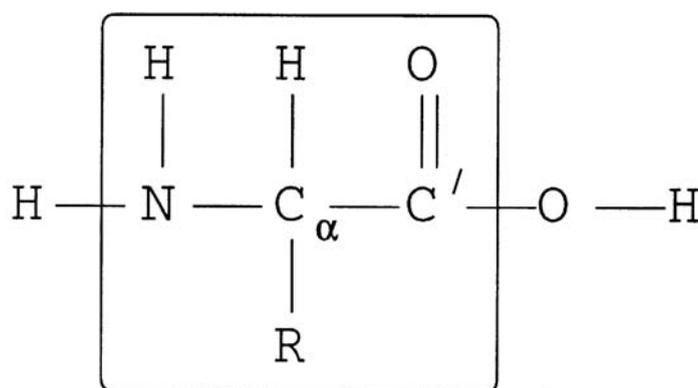


Figura 3.2: Un aminoacido residuo con catena laterale (side chain) R.

recently, nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy has been used to determine protein structure (Wuthrich, 1986). Pairs of hydrogen atoms (protons) produce resonances when they lie in neighboring positions in the protein chain or when they lie very close together in space. By determining the correspondence of resonances with individual amino acids in the protein, one can determine which amino acids lie near each other. Based on these constraints, one can use the mathematical technique of distance geometry /Crippen and Havel, 1988) or restrained molecular dynamics with simulated annealing to build a partially constrained structure. (The isotopes ¹³C and ¹⁵N can also provide additional information). Currently, this approach requires a noncrystalline but highly concentrated protein solution and works only for relatively small proteins (the resonances broaden as the molecule size increases and its tumbling time decreases).

⁸Il morbo di Alzheimer, la mucoviscidosi (cystic fibrosis, una malattia ereditaria del pancreas) il morbo della mucca pazza (BSE), e la sua equivalente umana Creutzfeldt-Jacob disease), una forma ereditaria di enfisema, e diversi tipi di cancro risultano da un disordine nel protein folding, cfr. [1073], [1082], [1038].

⁹da [829]: *The traditional discovery of new drugs is an empirical process that starts with a compound of marginal biological activity. This 'lead' compound either is discovered serendipitously by the random screening of a large number of compounds (often obtained from libraries of previously synthesized molecules) or is obtained by preparing analogues of a natural ligand (i.e., a small molecule such as a hormone that binds to a biomacromolecule such as an enzyme). Chemical intuition and experience as well as ease of synthesis serve to suggest other closely related molecules (analogues) for synthesis. This process is iterative and continues until a compound is discovered that not only possesses the requisite activity toward the target but also possesses minimal activity toward other biomacromolecules (i.e., it is selective and nontoxic). . . the process can take many years, can cost millions of dollars, and often does not result in a marketed product. Any method that would make this process more efficient is clearly useful. . . if the three-dimensional structure of the target biomacromolecule has been determined, a technique can be used for the design of new molecules with the potential to become useful therapeutic agents.*

3.1.1 Struttura chimica di una proteina

Da un punto di vista strettamente chimico, una *proteina*¹⁰ è un polimero costituito da una catena di aminoacidi. Più precisamente, è una sequenza di aminoacidi uniti tra loro da legami peptidici (*peptide bond*, cfr. Glossario) a formare una catena polipeptidica (*polypeptide chain*). Ogni unità di aminoacido nella catena, chiamata un residuo (*residue*), ha la struttura indicata in Figura 3.2, ove R indica la catena laterale (*side chain*) che è caratteristica di uno specifico aminoacido.

aminoacido	abbreviazione	simbolo
Alanine (alanina)	Ala	A
Arginine (arginina)	Arg	R
Asparagine (asparagina)	Asn	N
Aspartic acid (acido aspartico)	Asp	D
Cysteine (cisteina)	Cys	C
Glutamine (glutamina)	Gln	Q
Glutamic acid (acido glutammico)	Glu	E
Glycine (glicina)	Gly	G
Histidine (istidina)	His	H
Isoleucine (isoleucina)	Ile	I
Leucine (leucina)	Leu	L
Lysine (lisina)	Lys	K
Methionine (metionina)	Met	M
Phenylalanine (fenilalanina)	Phe	F
Proline (prolina)	Pro	P
Serine (serina)	Ser	S
Threonine (treonina)	Thr	T
Tryptophan (triptofano)	Trp	W
Tyrosine (tirosina)	Tyr	Y
Valine (valina)	Val	V

Tabella 3.1: Abbreviazioni per gli aminoacidi.

Tutte proteine in tutte le specie, dai batteri alla specie umana, sono costruite a partire

¹⁰Dal greco $\pi\rho\omega\tau\epsilon\iota\omicron\sigma$ “di primo rango”. Parola coniata da Jöns J. Berzelius nel 1838 per sottolineare l'importanza di tale classe di molecole. Il loro significato e la loro attività sono esemplificate dalle seguenti funzioni: *catalisi enzimatica* (quasi tutti gli enzimi noti sono proteine, e quindi le proteine hanno un ruolo centrale nel determinare la forma delle trasformazioni chimiche nei sistemi biologici), *trasporto e accumulo* (molte molecole e ioni sono trasportati da proteine specifiche: ad esempio, la (proteina) emoglobina trasporta ossigeno negli eritrociti, mentre la (proteina) mioglobina trasporta ossigeno nel muscolo; il ferro è trasportato nel plasma del sangue dalla (proteina) transferrina ed è memorizzato nel fegato sotto forma di un complesso con la (proteina) ferritina; *moto coordinato* (le proteine sono la componente fondamentale del muscolo, cfr. Capitolo 2); *supporto meccanico* (le proprietà della pelle e delle ossa sono legate alla presenza del collagene, una proteina fibrosa); *protezione immunitaria* (gli anticorpi (cfr. Capitolo 1) sono proteine altamente specifiche in grado di riconoscere e di combinarsi con sostanze estranee); *generazione e trasmissione di impulsi nervosi* (la risposta di cellule nervose è mediata da proteine; ad esempio, la rodopsina è una proteina sensibile alla luce nei bastoncelli della retina); *controllo dell'accrescimento e differenziazione* (attraverso le proteine ‘growth factor’; ad esempio, i ‘growth factor’ nervosi guidano la formazione dei reticoli neurali). Inoltre, le proteine servono in tutte le cellule come sensori che controllano il flusso di energia e materia (ad esempio, l’insulina e l’ormone della tiroide sono proteine).

dallo stesso insieme di 20 aminoacidi (cfr. Tabella 3.1), corrispondenti a venti tipi di catene laterali che variano in dimensione, forma, carico e reattività chimica (cfr. Figura 3.3).

Sono le proprietà fisiche di tali gruppi R che determinano le diverse strutture nelle quali una data catena di aminoacido si avvolge.

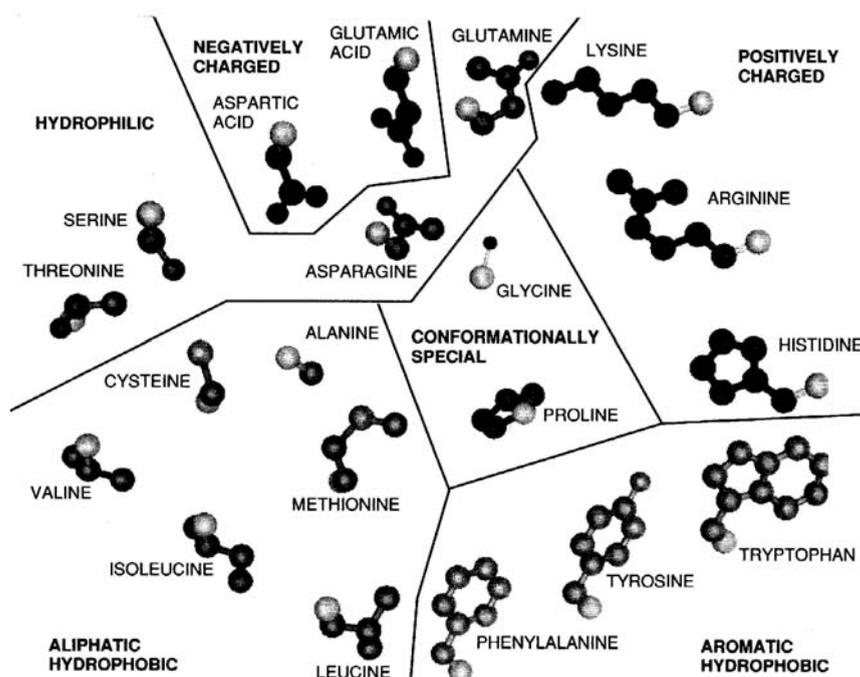


Figura 3.3: I venti aminoacidi con i gruppi R suddivisi secondo la loro funzionalità.

Ogni proteina ha una sequenza di aminoacidi unica, e ben definita.¹¹

Una serie di ricerche tra il 1950 e il 1960 ha mostrato che le sequenze di aminoacidi nelle proteine sono determinate geneticamente. La sequenza di nucleotidi nel DNA, la molecola dell'eredità, specifica la sequenza complementare di nucleotidi nell'RNA, che a sua volta specifica la sequenza di aminoacidi di una proteina. In particolare, ognuno dei venti aminoacidi del repertorio è codificato da una o più sequenze specifiche di tre nucleotidi. In Figura 3.5 ([326]) è illustrato schematicamente il passaggio dal DNA all'RNA e alla Proteina.

In Figura 3.4 è schematizzata la struttura chimica di una proteina. I legami che uniscono due residui (i *peptide bonds*, legami peptidici) idrolizzano (cioè si rompono con consumo di una molecola d'acqua) in un ambiente sufficientemente acido, e questo può essere utilizzato per determinare la sequenza dei residui in una determinata proteina.

Talvolta, i gruppi terminali di una proteina, il gruppo *amino* NH_2 e il gruppo *carbossile* (carboxyl), sono sostituiti da altri gruppi, ad esempio gruppi *metili* (methyl) CH_3 ad ambedue gli estremi.

¹¹Nel 1953, Frederick Sanger determinava la sequenza degli aminoacidi dell'insulina, una proteina ormone. Tale lavoro è una pietra miliare nella biochimica in quanto ha mostrato per la prima volta che una proteina ha una sequenza di aminoacidi esattamente definita.

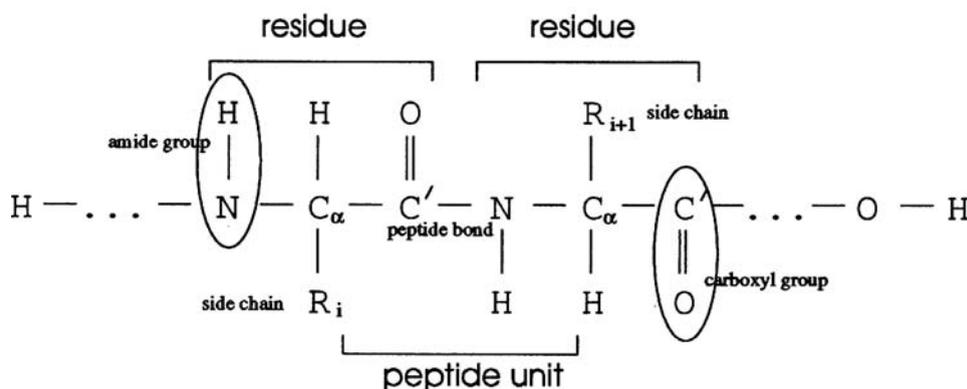


Figura 3.4: Struttura chimica di una proteina.

Dal momento che i residui aminoacidi sono asimmetrici, ad una catena di residui e alla catena in ordine inverso corrispondono due distinte proteine.

La catena $NC_{\alpha}C'$ ripetuta di una proteina è chiamata anche *backbone* (scheletro).

Le forze interatomiche possono piegare e ruotare la catena in un modo caratteristico per ogni proteina.¹² Come risultato si ha che la molecola proteina si avvolge in una specifica configurazione chiamata il *folded state* della proteina. Questa configurazione e i gruppi chimicamente attivi sulla superficie della folded protein determinano la sua funzione biologica.

Di conseguenza, come già discusso in precedenza, vi è grande interesse a comprendere come la struttura primaria (*primary structure*, la sequenza dei residui) da origine alla struttura terziaria (*tertiary structure*, il folded state). Intermedia tra le due vi è la struttura secondaria (*secondary structure*), cioè configurazioni locali, quali eliche (*elix*), fogli (*sheet*) che sono riconoscibili in piccole porzioni di diverse proteine. La struttura quaternaria (*quaternary structure*), ossia la configurazione nella quale le proteine cristallizzano, è meno interessante da un punto di vista biologico.¹³

¹²Le principali forze che determinano la struttura della proteina sono:

- di tipo repulsivo (*short-range repulsions*) tra due coppie qualunque di atomi al loro avvicinarsi. Quando i loro orbitali elettronici si sovrappongono in maniera significativa, la forza di repulsione cresce enormemente come conseguenza del principio di esclusione di Pauli;
- forze elettrostatiche (*electrostatic forces*) tra due atomi parzialmente caricati, in accordo alla legge di Coulomb. Queste interazioni sono modulate dalla costante dielettrica del mezzo circostante;
- interazioni di van de Waals (*van der Waals interactions*) come risultato di mutue interazioni dovute agli effetti di polarizzazione indotta;
- legami di idrogeno (*hydrogen bonds*) che avvengono quando due atomi elettronegativi competono per essere legati allo stesso atomo di idrogeno.

Inoltre, per essere rigorosi, si dovrebbe tenere conto simultaneamente dello stato della proteina e del suo ambiente, tipicamente una soluzione acquosa. L'interazione di acqua con ioni, dipoli, e del legame di idrogeno 'acceptor' e 'donor' è altamente influente nel ridurre le forze che avvengono tra tali gruppi nel vuoto o in un solvente non polarizzato. In particolare, l'acqua induce una forza effettiva tra atomi non polarizzati (*hydrophobic interaction*). Tale interazione è uno dei fattori maggiori nella stabilizzazione delle proteine.

¹³Il nome dato alle differenti configurazioni corrisponde al fatto che la primary structure, codificata nel genoma,

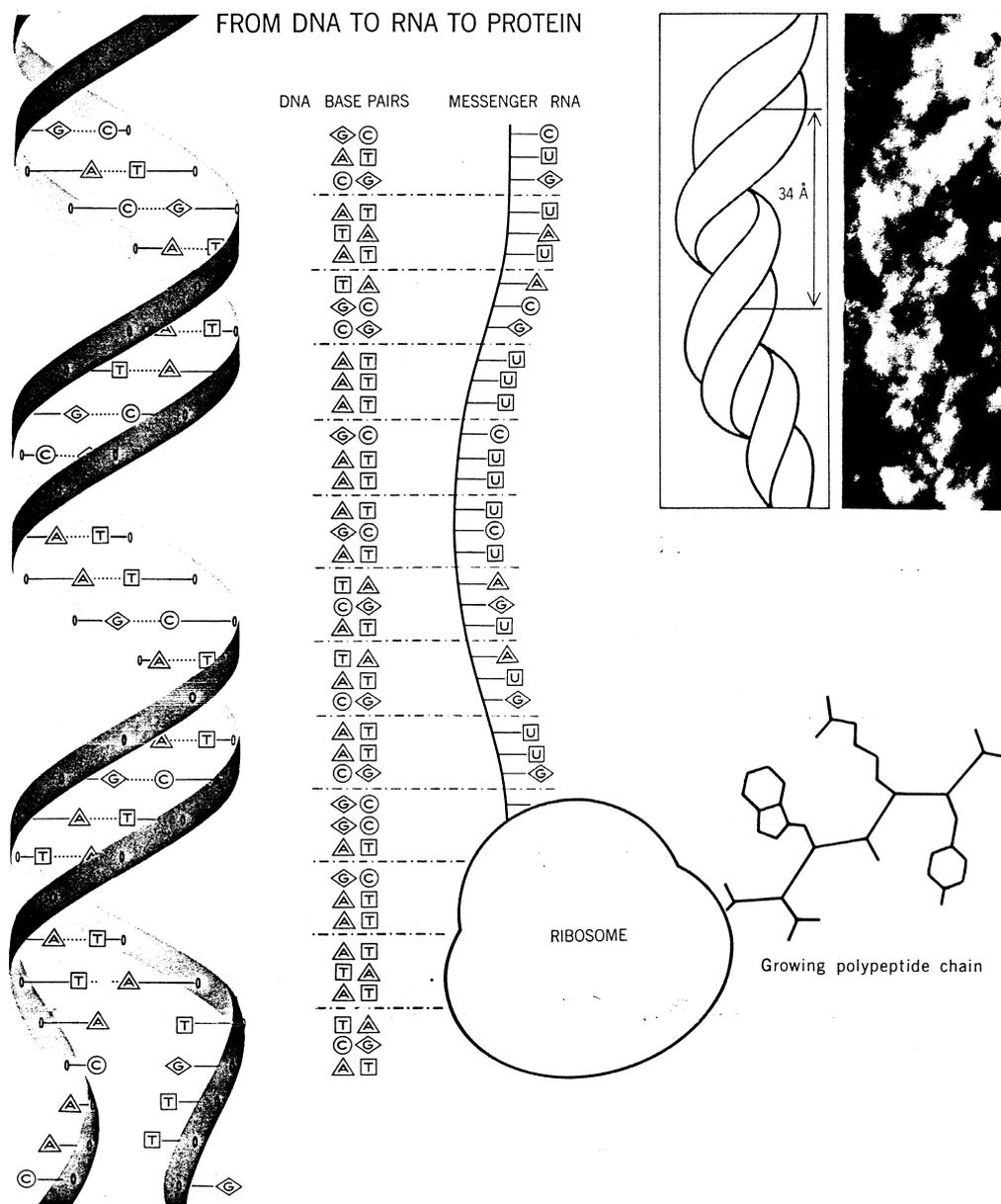


Figura 3.5: L'informazione per la costruzione della proteina è trascritta dal DNA all'RNA e tradotta nella sequenza di aminoacidi nel ribosoma. In alto a destra è riportata un'immagine al microscopio elettronico (ingrandimento 7.3 milioni di volte) ([326]).

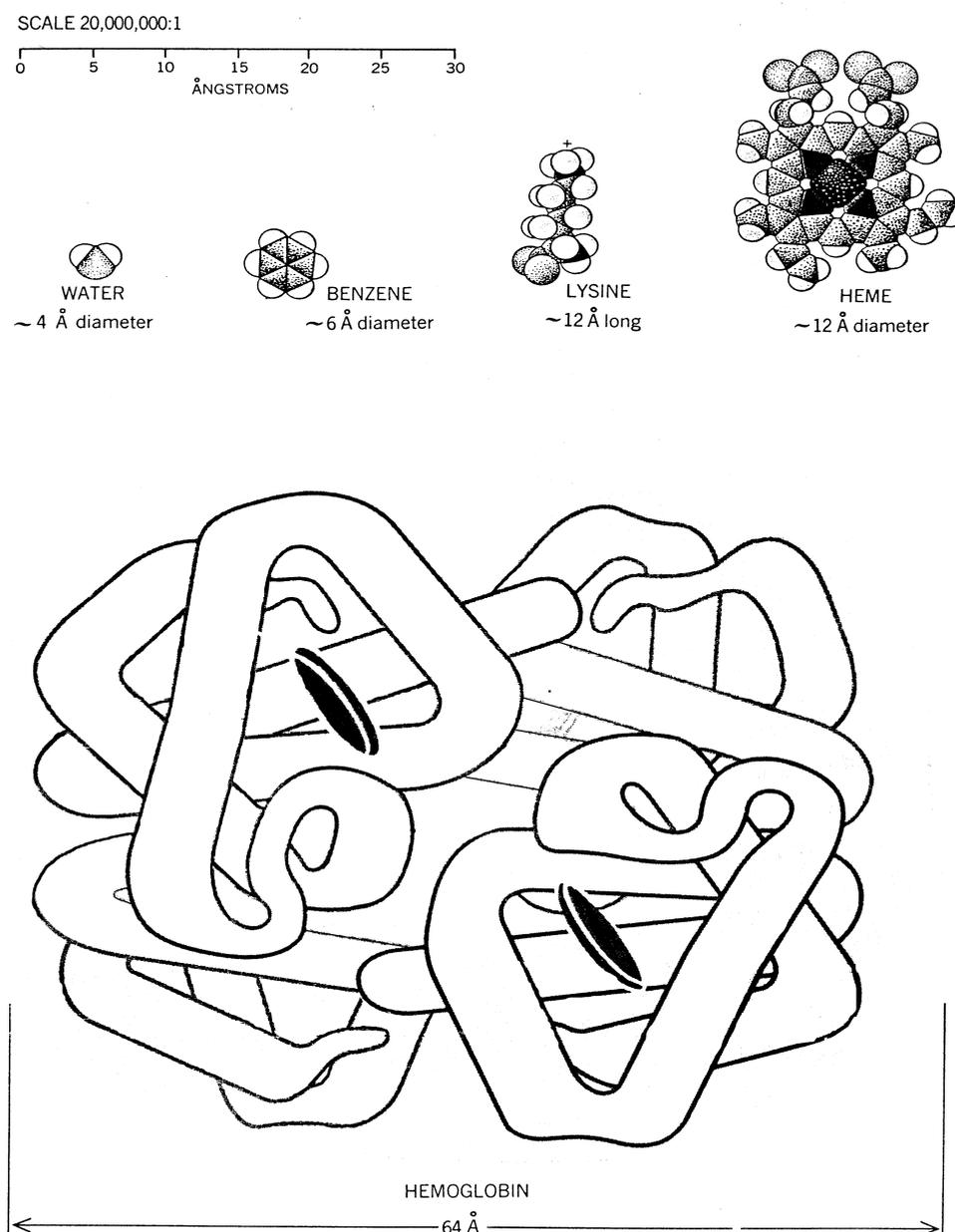


Figura 3.6: Dimensione della tertiary structure per l'emoglobina ($\text{Å} = 10^{-8}$ cm).

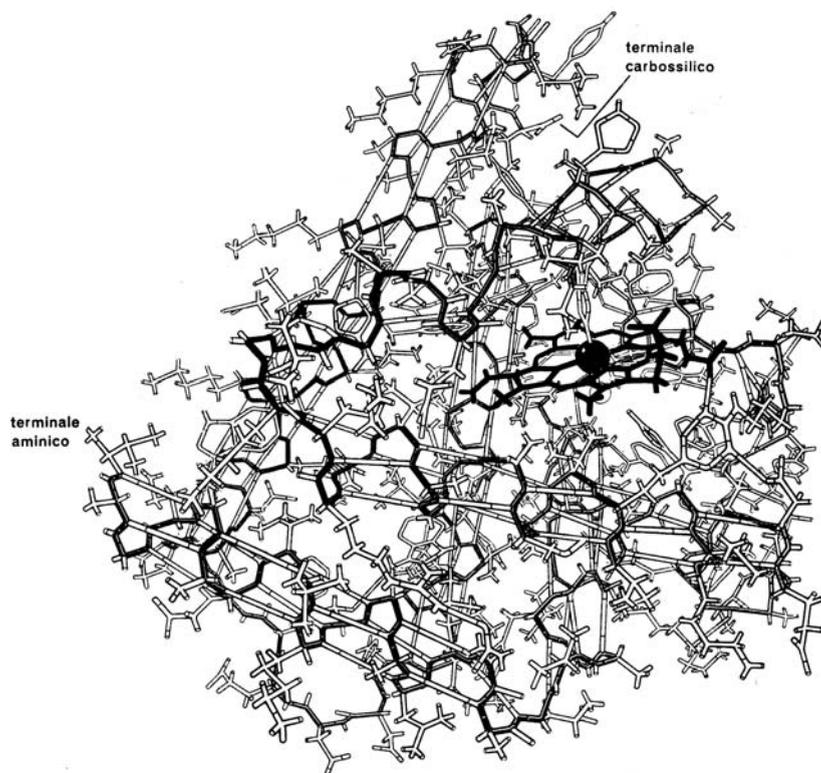


Figura 3.7: Struttura tridimensionale della mioglobina derivata da un'analisi mediante diffrazione dei raggi X. In nero è indicato lo scheletro (backbone) polipeptidico [1133].

La Figura 3.6 fornisce un'idea della dimensione della tertiary structure, mentre in Figura 3.8 sono indicate le principali dimensioni di un legame peptidico (peptide bond).

Le più piccole proteine, gli ormoni, hanno circa 25–100 residui, le tipiche proteine globulari circa 100–500; le proteine fibrose più di 3000 residui. Pertanto il numero degli atomi va da 500 a più di 10000.¹⁴ Una delle più piccole proteine, la BPTI (Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor), con 50 residui e 580 atomi è diventata una dei modelli più studiati sia dal punto di vista computazionale che sperimentale; per la sua struttura si conoscono dati molto accurati.

Per comprendere la difficoltà intrinseca del problema di predire il folded state a partire dalla struttura primaria, riprendiamo da [1063] il seguente calcolo.

Consideriamo una proteina 'piccola' con 100 residui. Se si suppone che ogni residuo possa assumere tre posizioni differenti, il numero totale delle possibili strutture è 3^{100} (disposizioni con ripetizione di lunghezza 100 di tre oggetti), che corrisponde a 5×10^{47} . Supponendo che il

è la informazione di base dalla quale parte la sintesi di proteine nella cellula. Mentre la proteina si avvolge, appare la secondary structure e questa si modifica fino a raggiungere la folded tertiary structure; la quaternary structure è l'ultimo stadio, se viene raggiunto.

¹⁴Il peso molecolare medio di un aminoacido residuo è circa 110, e quindi i pesi molecolari della maggior parte delle catene polipeptidiche sono tra 5500 e 220000. Ci si può riferire anche alla massa di una proteina, che è espressa in unità di dalton (da J. Dalton, 1766-1844, che sviluppò la teoria atomica della materia); un *dalton* è uguale ad una unità di massa atomica. Una proteina con un peso molecolare di 50000 ha una massa di 50000 daltons, o 50 kd (kilodaltons)

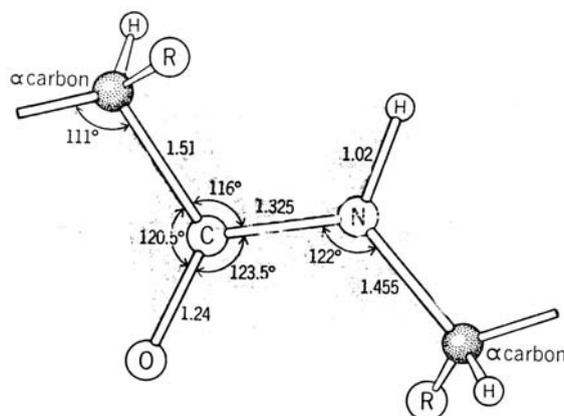


Figura 3.8: Dimensioni (in Å), relative ad un legame peptidico (peptide bond).

tempo richiesto per passare da una struttura ad un'altra sia 10^{-13} s, si ha che il tempo totale per passare attraverso tutte le possibili strutture dovrebbe essere $5 \times 10^{47} \times 10^{-13}$ s, che è uguale a 5×10^{34} s, o 1.6×10^{27} anni. Tenendo conto che il folding reale richiede da pochi secondi ad un minuto,¹⁵ è da escludere che le proteine possano raggiungere il folded state attraverso una random search di tutte le possibili conformazioni. Piuttosto, il folded state viene raggiunto attraverso una progressiva stabilizzazione degli stati intermedi. Ma anche da questo punto di vista il problema si presenta complesso, in quanto la differenza di energia libera¹⁶ tra lo stato unfolded e folded è piccola (per una tipica proteina con 100 residui la differenza è 10 kcal/mol).

3.1.2 Parametrizzazione della struttura di una proteina

Ogni atomo i -mo viene individuato dalle sue coordinate in \mathbb{R}^3

$$\mathbf{x}_i = \begin{bmatrix} x_{i1} \\ x_{i2} \\ x_{i3} \end{bmatrix}$$

Se due atomi j e k sono uniti da un legame chimico, si considera il corrispondente vettore di legame (*bond vector*)

$$\mathbf{r} = \mathbf{x}_k - \mathbf{x}_j$$

con lunghezza di legame (*bond length*)

$$\|\mathbf{r}\| = \sqrt{(\mathbf{r}, \mathbf{r})}$$

¹⁵L'enorme differenza tra il tempo calcolato e il tempo attuale per il folding è chiamata *Levinthal's paradox*.

¹⁶Rinviando ad esempio a [52] per una definizione rigorosa di *energia libera* G , in maniera schematica si può dire che è *energia capace di svolgere lavoro*.

In base al secondo principio della termodinamica, nelle reazioni spontanee si produce sempre una diminuzione di energia (ΔG è negativa). Raggiunto l'equilibrio, non ci sono ulteriori cambiamenti nella quantità di energia libera ($\Delta G = 0$). Lo stato di equilibrio per un sistema chiuso di atomi, quindi, è quello stato che contiene la quantità minima di energia libera. L'energia libera perduta mentre si raggiunge l'equilibrio si trasforma in calore o viene usata per aumentare l'entropia.

ove

$$(\mathbf{u}, \mathbf{v}) := u_1v_1 + u_2v_2 + u_3v_3$$

è il prodotto euclideo in \mathbb{R}^3 .

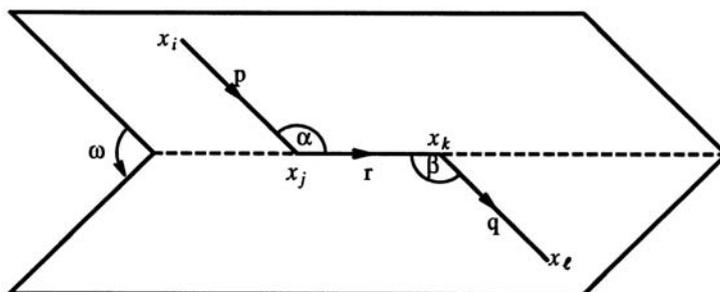


Figura 3.9: Vettori e angoli di legame (bond vectors, bond angles), angolo diedrico (dihedral angle).

Per due legami adiacenti $i - j$ e $k - l$, si hanno i vettori legami (cfr. Figura 3.9)

$$\mathbf{p} = \mathbf{x}_j - \mathbf{x}_i, \quad \mathbf{q} = \mathbf{x}_l - \mathbf{x}_k$$

e l'angolo di legame (*bond angle*) $\alpha = \sphericalangle(i - j - k)$ può essere calcolato mediante le seguenti formule

$$\cos \alpha = \frac{(\mathbf{p}, \mathbf{r})}{\|\mathbf{p}\| \|\mathbf{r}\|}, \quad \sin \alpha = \frac{\|\mathbf{p} \times \mathbf{r}\|}{\|\mathbf{p}\| \|\mathbf{r}\|}$$

(insieme alla condizione che $\alpha \in [0^\circ, 180^\circ]$), ove

$$\mathbf{p} \times \mathbf{r} = \begin{bmatrix} p_2r_3 - p_3r_2 \\ p_3r_1 - p_1r_3 \\ p_1r_2 - p_2r_1 \end{bmatrix}$$

è il prodotto tensoriale in \mathbb{R}^3 . In modo simile si calcola $\beta = \sphericalangle(j - k - l)$

$$\cos \beta = \frac{(\mathbf{q}, \mathbf{r})}{\|\mathbf{q}\| \|\mathbf{r}\|}, \quad \sin \beta = \frac{\|\mathbf{q} \times \mathbf{r}\|}{\|\mathbf{q}\| \|\mathbf{r}\|}$$

Infine, l'angolo diedrico (*dihedral angle*) $\omega = \sphericalangle(i - j - k - l) \in [-180^\circ, 180^\circ]$ (o il complementare angolo di torsione (*torsion angle*) $180^\circ - \omega$) misura il relativo orientamento di due angoli adiacenti in una catena di atomi $i - k - k - l$. Esso è definito come l'angolo tra le due normali ai piani determinati dagli atomi i, j, k e, rispettivamente, j, k, l e può essere calcolato mediante le formule

$$\cos \omega = \frac{(\mathbf{p} \times \mathbf{r}, \mathbf{r} \times \mathbf{q})}{\|\mathbf{p} \times \mathbf{r}\| \|\mathbf{r} \times \mathbf{q}\|}, \quad \sin \omega = \frac{\|(\mathbf{q} \times \mathbf{p}, \mathbf{r})\| \|\mathbf{r}\|}{\|\mathbf{p} \times \mathbf{r}\| \|\mathbf{r} \times \mathbf{q}\|}$$

In particolare, il segno di ω è uguale a quello del prodotto scalare $(\mathbf{q} \times \mathbf{p}, \mathbf{r})$. La geometria di una molecola è completamente determinata da un insieme completo di bond lengths, bond angles e dihedral angles. Per ridurre la sensitività della geometria rispetto agli angoli è utile specificare in aggiunta un certo numero di altri angoli (*improper torsion angles*, o *out-of-plane*

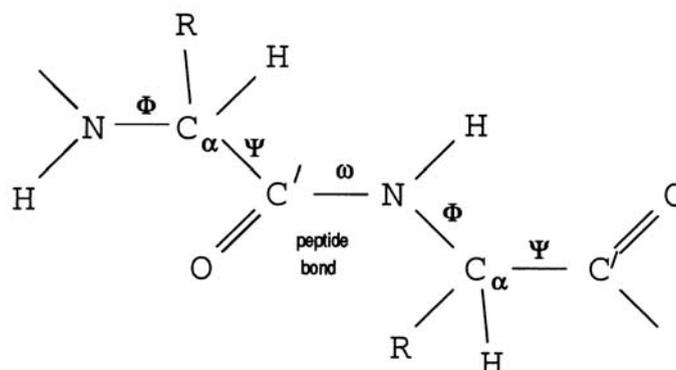


Figura 3.10: Angoli diedrici dello scheletro (backbone dihedral angles) di una proteina.

bending). Sia i bond lengths che i bond angles e i dihedral angles (e gli improper torsion angles) sono invarianti per traslazione e rotazione. I dihedral angles (e gli improper torsion angles) cambiano segno per riflessione e quindi il loro segno modellizzano la chiralità (*chirality*) delle sottoconfigurazioni.

In una proteina, i bond angles sono usualmente indicati con la lettera θ , e i dihedral angles che descrivono la torsione intorno allo scheletro relativo ai legami N-C $_{\alpha}$, C $_{\alpha}$ -C' e C'-N sono indicati, rispettivamente, con le lettere ϕ , ψ e ω ; i dihedral angles nella catena laterale (side chain) sono indicati con χ .

In condizioni biologiche, i bond lengths i bond angles sono abbastanza rigidi (con una deviazione standard di meno di 0.2 Å per bond lengths e di circa 2° per bond angles). Pertanto, i dihedral angles lungo lo scheletro (usualmente indicati come in Figura 3.10) determinano le caratteristiche principali della conformazione geometrica della folded protein. Per le proteine di cui è nota la geometria, tali informazioni possono essere ricavate dalla banca di dati disponibile al [link 18](#).¹⁷

¹⁷Da [98]: *The Protein Data Bank (PDB) was established at Brookhaven National Laboratories (BNL) (1) in 1971 as an archive for biological macromolecular crystal structures. In the beginning the archive held seven structures, and with each year a handful more were deposited. In the 1980s the number of deposited structures began to increase dramatically. This was due to the improved technology for all aspects of the crystallographic process, the addition of structures determined by nuclear magnetic resonance (NMR) methods, and changes in the community views about data sharing. By the early 1990s the majority of journals required a PDB accession code and at least one funding agency (National Institute of General Medical Sciences) adopted the guidelines published by the International Union of Crystallography (IUCr) requiring data deposition for all structures.*

The mode of access to PDB data has changed over the years as a result of improved technology, notably the availability of the WWW replacing distribution solely via magnetic media. Further, the need to analyze diverse data sets required the development of modern data management systems.

Initial use of the PDB had been limited to a small group of experts involved in structural research. Today depositors to the PDB have varying expertise in the techniques of X-ray crystal structure determination, NMR, cryoelectron microscopy and theoretical modeling. Users are a very diverse group of researchers in biology, chemistry and computer scientists, educators, and students at all levels. The tremendous influx of data soon to be fueled by the structural genomics initiative, and the increased recognition of the value of the data toward understanding biological function, demand new ways to collect, organize and distribute the data.

In October 1998, the management of the PDB became the responsibility of the Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB). In general terms, the vision of the RCSB is to create a resource based on

3.1.3 Meccanica molecolare

In questo paragrafo si esaminano le leggi della fisica che governano il moto degli atomi in una proteina¹⁸, (per un'introduzione, di tipo tutorial, si veda [1047]).

Per ridurre il formalismo, useremo la seguente notazione vettoriale

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} \mathbf{x}_1 \\ \mathbf{x}_2 \\ \vdots \\ \mathbf{x}_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_{11} \\ x_{12} \\ x_{13} \\ \vdots \\ x_{N1} \\ x_{N2} \\ x_{N3} \end{bmatrix}$$

e quindi $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{3N}$, ove N è il numero totale degli atomi nella molecola. Per una proteina reale la dimensione di \mathbf{x} è tra 1500 e 30000.

Dal bilancio delle forze entro la molecola si ha la seguente *equazione differenziale stocastica* (SDE) della dinamica

$$\boxed{\mathbf{M} \frac{d^2 \mathbf{x}}{dt^2} + \mathbf{C} \frac{d\mathbf{x}}{dt} + \nabla V(\mathbf{x}) = \mathbf{D} \frac{d\mathbf{W}}{dt}} \quad (3.1)$$

ove $\nabla V(\mathbf{x})$ indica il gradiente della funzione $V(\mathbf{x})$ e che in chimica-fisica è chiamata *Langevin dynamics*.¹⁹ Per un'introduzione alla modellizzazione mediante equazioni differenziali stocastiche si veda ad esempio [1105], [436] e per un'introduzione alla loro risoluzione numerica [651], [652].

Il primo termine dell'equazione (3.1), prodotto della *mass matrix* e dell'*accelerazione* $\ddot{\mathbf{x}}$ (per brevità il punto indica la derivata rispetto al tempo) descrive il cambiamento dell'energia. In coordinate cartesiane, la matrice di massa è diagonale, con elementi sulla diagonale principale dati dalla massa di un atomo nelle tre posizioni corrispondenti a tale atomo.

Il secondo termine, dato dal prodotto della matrice di attrito (*damping matrix*) \mathbf{C} (simmetrica e definita positiva) e della *velocità* $\dot{\mathbf{x}}$, descrive la dissipazione e l'assorbimento di energia nell'ambiente.

the most modern technology that facilitates the use and analysis of structural data and thus creates an enabling resource for biological research. ... These are exciting and challenging times to be responsible for the collection, curation and distribution of macromolecular structure data. Since the RCSB assumed responsibility for data deposition in February 1999, the number of depositions has averaged approximately 50 per week. However, with the advent of a number of structure genomics initiatives worldwide this number is likely to increase. We estimate that the PDB, which at this writing contains approximately 10500 structures, could triple or quadruple in size over the next 5 years. This presents a challenge to timely distribution while maintaining high quality. The PDB's approach of using modern data management practices should permit us to scale to accommodate a large data influx.

¹⁸ "Une intelligence qui, pour un instant donné, connaîtrait toutes les forces dont la nature est animée et la situation respective des être qui la composent, si d'ailleurs elle était assez vaste pour soumettre ces données à l'Analyse, embrasserait dans la même formule les mouvements des plus grands corps de l'univers et ceux du plus léger atome: rien ne serait incertain pour elle, et l'avenir, comme le passé, serait présent à ses yeux. L'esprit humain offre, dans la perfection qu'il a su donner à l'Astronomie, une faible esquisse de cette intelligence." Pierre Simon de Laplace (1749–1827).

¹⁹Paul Langevin (1872–1946): studio del paramagnetismo, diamagnetismo, teoria della relatività, sviluppo del sonar.

Il terzo termine descrive il cambiamento dell'energia potenziale ed è espresso come il gradiente di una funzione a valori reali V (*potential function*) caratteristica della molecola e definita per tutti i vettori distinti \mathbf{x} . La definizione di V rappresenta uno degli aspetti più importanti nella modellizzazione matematica e sarà discussa nel seguito.

Infine, il secondo membro, una forza *random* che tiene conto delle fluttuazioni dovute alle collisioni con l'ambiente che dissipano energia, è il prodotto di un'opportuna matrice \mathbf{D} e di un rumore bianco normalizzato $\dot{\mathbf{W}}$, ove \mathbf{W} è un *processo di Wiener*.²⁰

Naturalmente, il modello ora descritto è solo una 'semplificazione' della situazione reale; in particolare, viene ignorata la dipendenza dei termini di damping e di fluttuazione dalla posizione e dalle velocità e vengono trascurati fenomeni di memoria e le correlazioni temporali dei rumori. Inoltre, in alcune rappresentazioni più accurate vengono aggiunte al vettore di stato \mathbf{x} le posizioni di un certo numero di molecole d'acqua (o altre molecole presenti nel solvente) e il potenziale V viene definito in maniera da tenere conto delle interazioni di queste molecole sia tra loro che con la proteina.

Per quanto riguarda le matrici \mathbf{D} e \mathbf{C} , dal *fluctuation-dissipation theorem* (conservazione dell'energia al livello microscopico, [318]) si ha la relazione

$$\mathbf{D}\mathbf{D}^T = 2k_B T \mathbf{C} \quad (3.2)$$

ove T è la *temperatura* e k_B è la costante di Boltzmann.

La matrice \mathbf{C} , che, insieme alla matrice \mathbf{D} , modella le interazioni con l'ambiente, viene assunta solitamente della forma

$$\mathbf{C} = \gamma \mathbf{M}$$

ove γ è il *damping coefficient*. Si ha allora $\mathbf{D} = \sqrt{2k_B T \gamma} \mathbf{M}^{1/2}$.

Se si suppone $\mathbf{C} \gg \mathbf{M}$, il termine del secondo ordine nell'equazione (3.1), dopo la fase iniziale, può essere trascurato e, sebbene in una differente scala di tempi, si ha la seguente equazione

$$\mathbf{M}\dot{\mathbf{z}} + \nabla V(\mathbf{z}) = 0, \quad \mathbf{z}(0) = \mathbf{z}^0$$

che, nelle coordinate scalate dalla massa, può essere interpretata come l'equazione del *cammino di massima discesa*.

²⁰Il processo di Wiener (o *moto Browniano*), uno dei più importanti processi stocastici, è stato studiato da Louis Bachelier (1900) nell'ambito della modellizzazione di fluttuazioni nei prezzi dei mercati finanziari e da Albert Einstein (1905) per fornire un modello matematico del moto irregolare di particelle colloidali osservato dal botanico scozzese Robert Brown nel 1827. La prima sistemazione su basi matematiche rigorose di tale modello è stata data da Norbert Wiener (1894–1964) nel 1923. Importanti contributi alla teoria matematica del moto Browniano (e dei relativi processi di diffusione) sono dovuti a Paul Lévy e William Feller negli anni 1930–1960.

Rinviando alla bibliografia citata per un approfondimento, ricordiamo che un processo di Wiener (standard) $W = \{W(t), t \geq 0\}$ è un processo continuo gaussiano con incrementi indipendenti tale che

$$W(0) = 0, \text{ con probabilità } 1, \quad E(W(t)) = 0, \quad \text{var}(W(t) - W(s)) = t - s$$

per ogni $0 \leq s \leq t$. Secondo tale definizione $W(t) - W(s) \in \mathcal{N}(0; t - s)$ per ogni $0 \leq s < t$ e gli incrementi $W(t_2) - W(t_1)$ e $W(t_4) - W(t_3)$ sono indipendenti per ogni $0 \leq t_1 < t_2 \leq t_3 < t_4$.

Limite a bassa temperatura

Per $T \rightarrow 0$ la matrice di covarianza (3.2) tende a zero, e quindi il limite corrisponde all'assenza di forze random. La (3.1) diventa allora l'equazione differenziale ordinaria

$$\mathbf{M}\ddot{\mathbf{x}} + \mathbf{C}\dot{\mathbf{x}} + \nabla V(\mathbf{x}) = 0 \quad (3.3)$$

In questo caso per la somma E dell'energia cinetica e dell'energia potenziale si ha

$$E = \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}^T \mathbf{M} \dot{\mathbf{x}} + V(\mathbf{x}) \Rightarrow \dot{E} = \dot{\mathbf{x}}^T \mathbf{M} \ddot{\mathbf{x}} + \nabla V(\mathbf{x})^T \dot{\mathbf{x}} = -\dot{\mathbf{x}}^T \mathbf{C} \dot{\mathbf{x}} < 0$$

in quanto \mathbf{C} è definita positiva. Inoltre $\dot{E} = 0$ solo quando la velocità è nulla, ossia quando l'energia è tutta energia potenziale.

Pertanto, la molecola continua a perdere energia fino a che, per $t \rightarrow \infty$, si arresta a un *punto stazionario* del potenziale $\nabla V(\mathbf{x}) = 0$ (cfr. (3.3)). Dal punto di vista fisico tale punto deve corrispondere ad un punto di *minimo locale*, in quanto diversamente sarebbe instabile anche rispetto ad una minima fluttuazione random.

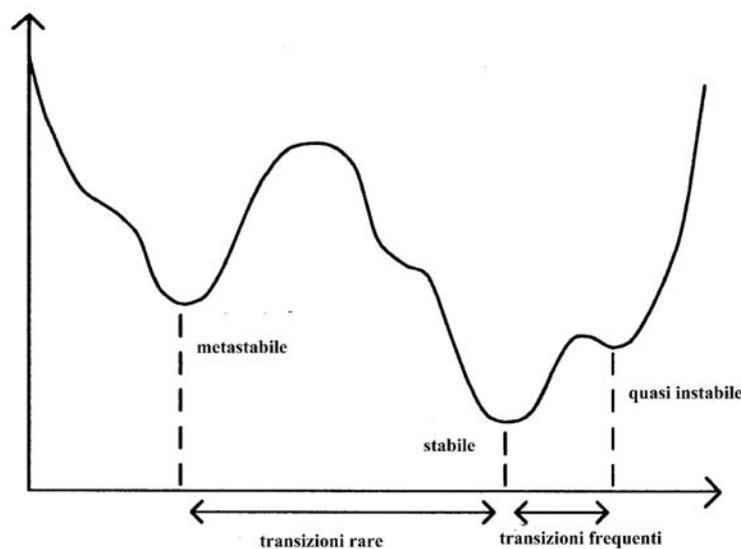


Figura 3.11: Rappresentazione schematica degli stati di una proteina.

L'ipotesi dell'esistenza di un unico minimo locale (e quindi globale) per la funzione potenziale è ragionevole solo per molecole sufficientemente 'rigide'. In questo caso, il minimo globale (indicato come stato stabile, *stable state*) fornisce una corretta descrizione geometrica della configurazione media della molecola.

Le proteine, comunque, non sono rigide ma possono facilmente attorcigliarsi lungo i legami dello scheletro. Di conseguenza, la funzione potenziale può essere estremamente complicata e presentare un grande numero di minimi locali.²¹

²¹Le stime contenute nella letteratura vanno da 1.4^n a 10^n , con n numero di residui nella proteina, di minimi locali. " *The protein folding problem suggests several potentially useful roles for mathematical sciences activity.*

In condizioni realistiche la temperatura è positiva e le forze random continuano ad aggiungere energia cinetica alla molecola in maniera che essa descrive oscillazioni random intorno al minimo locale. Se tali forze sono sufficientemente grandi la molecola può allontanarsi dal minimo locale e spostarsi in un altro minimo locale. Nel linguaggio della chimica tali minimi locali sono detti stati metastabili (*metastable states*) e i passaggi da un minimo locale ad un altro sono chiamati transizioni di stato (*state transitions*) (cfr. Figura 3.11).

Osservazione 3.1 *A solo scopo illustrativo, consideriamo il seguente caso particolare dell'equazione (3.1)*

$$\ddot{x} + c\dot{x} + \nabla V(x) = 0$$

con $x \in \mathbb{R}$ e $V(x) = \frac{1}{2}x^2$, e quindi $\nabla V(x) = x$.

In Figura 3.12 sono riportati i risultati dell'integrazione dell'equazione in corrispondenza a due differenti valori del termine damping. ■

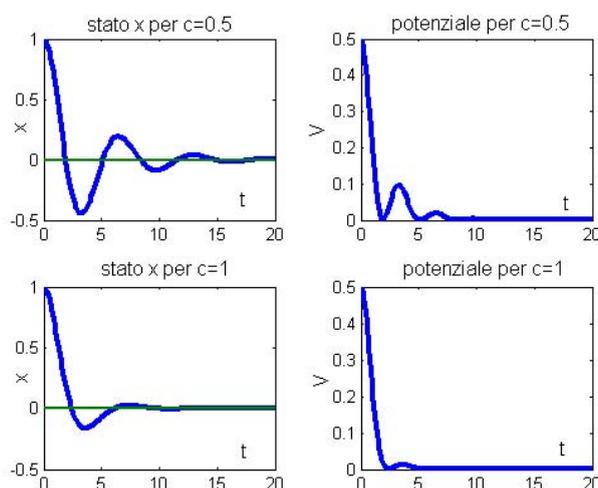


Figura 3.12: Esempificazione della equazione della dinamica molecolare.

Per una trattazione approfondita della topologia delle superfici di energia potenziale, insieme ad un'analisi dei comportamenti della molecola nei punti di minimo locale, si può vedere ad esempio [803].

Ci limitiamo a riportare la seguente importante conclusione: le transizioni da uno stato a più alta energia ad uno a più bassa sono *molto* più frequenti che le transizioni in senso opposto.

Questo implica che su scale di tempo estese, una molecola spende molto del suo tempo nella 'vallata' più profonda vicina al *minimo globale* del potenziale.

Per tale ragione, è opinione 'diffusa' tra gli esperti che la geometria definita dal *minimo globale* della superficie di energia potenziale sia la geometria corretta che descrive la conformazione biologica della proteina.

The first keys on the linear optimization character of folding: in most cases the biologically active folded form of a protein corresponds to the global minimum of a sequence-dependent potential energy function; because of the flexibility of the protein molecule, the optimization typically involves 10^3 to 10^5 and a huge number of local minima, perhaps of the order of 10^{1000} . Principles of chemical structure and bonding provide strong constraints on folding possibilities, and so specially designed search algorithms are likely to be advantageous" ([775].

L'esistenza di un unico, ben separato, minimo globale è molto probabile anche da un punto di vista evoluzionistico. Infatti, affinché gli organismi possano funzionare con successo, le proteine che eseguono determinati compiti devono avvolgersi in forme identiche. Polipeptidi che non soddisfano a questa richiesta perdono affidabilità biologica e non sono competitivi. Allora ci si aspetta che le proteine naturali abbiano un unico minimo globale, separato dai vicini minimi locali da una barriera significativa di energia.

Recentemente, tuttavia, sono state scoperte (cfr. [925]) delle proteine, chiamate prioni (*prions*), che esistono in natura in due differenti stati folded. La forma normale appare corrispondere solamente ad un minimo metastabile, separato da un'alta barriera (di energia) dalla forma 'scrapie' nel minimo globale. In circostanze ordinarie, solo la forma metastabile è cineticamente accessibile da stati random; ma la presenza di molecole nella forma scrapie agiscono da catalizzatori che abbassano la barriera in maniera che la forma normale può ritornare rapidamente nella forma scrapie.²²

3.1.4 Approssimazione armonica

Come già sottolineato in precedenza, in un sistema molecolare (come quello corrispondente ad una proteina) ove gli atomi sono altamente mobili, la superficie dell'energia potenziale ha una configurazione estremamente complicata. Nell'impossibilità di seguire nei dettagli tutte le caratteristiche della dinamica, in pratica lo studio viene limitato all'esplorazione di alcuni cammini (*sample paths*) attraverso lo spazio degli stati usando la *molecular dynamics calculation*, che consiste nella 'risoluzione' dell'equazione stocastica (3.1) mediante la simulazione di *sample paths* con tecniche pseudorandom (metodo Monte Carlo).

Per una discussione dei metodi numerici per un'equazione differenziale stocastica si rinvia, ad esempio, a [652], [111], e alle relative bibliografie. Pur essendo la maggior parte di tali metodi delle generalizzazioni di noti metodi per le equazioni differenziali (non stocastiche), la loro trattazione, in particolare per quanto riguarda lo studio dell'errore e della convergenza, pone delle difficoltà di tipo nuovo. Si tratta in effetti di un *campo di ricerca* ancora aperto e dalle prospettive estremamente interessanti.

In questo paragrafo discuteremo brevemente un'altra tecnica, chiamata approssimazione armonica (*harmonic approximation*), per studiare il moto di molecole a temperatura bassa. Dal momento che a bassa temperatura il moto è, con alta probabilità, confinato in un intorno di un minimo locale \mathbf{x}_{loc} , può essere giustificato limitarsi allo studio del termine lineare nello sviluppo in serie del potenziale

$$V(\mathbf{x}) \approx V(\mathbf{x}_{loc}) + \frac{1}{2}(\mathbf{x} - \mathbf{x}_{loc})^T \mathbf{K}(\mathbf{x} - \mathbf{x}_{loc}) \quad (3.4)$$

ove $\mathbf{K} = \nabla^2 V(\mathbf{x}_{loc})$, la matrice Hessiana del potenziale, è (salvo casi di degenerazione) una matrice definita positiva, chiamata la *stiffness matrix*. Nelle ipotesi fatte si possono trascurare le forze damping e random, per cui dalla (3.1) si ha la seguente approssimazione (armonica)

$$\mathbf{M}\ddot{\mathbf{x}} + \mathbf{K}(\mathbf{x} - \mathbf{x}_{loc}) = 0$$

²²La riduzione della barriera può essere pure causata dalla sostituzione di alcuni aminoacidi importanti (per effetto di mutazioni nei geni che codificano il prione).

che ha la soluzione generale

$$\mathbf{x} = \mathbf{x}_{\text{loc}} + \sum_l e^{i\omega_l t} \mathbf{u}_l$$

ove le frequenze (*frequencies*) ω_l e i modi normali (*normal modes*) \mathbf{u}_l (che descrivono i modelli di vibrazioni corrispondenti a ciascuna frequenza) sono gli *autovalori* e i corrispondenti *autovettori* di $\mathbf{M}^{-1}\mathbf{K}$. Le frequenze sono osservabili come linee spettrali e anche i modi normali sono osservabili (mediante la ‘linear response theory’).

Le frequenze più alte nelle proteine sono dell’ordine di 10^{14} /sec e i corrispondenti normal modes corrispondono essenzialmente allo ‘stretching’ di un C–H bond. Le vibrazioni corrispondenti ad un ‘bond-angle bending’ hanno frequenze dell’ordine 10^{13} /sec. Moti interni di tipo non vibrazionale, distinguibili geometricamente a scale di tempi intorno a 10^{11} /sec, interessano cambiamenti non locali e corrispondono ai modi normali con frequenze basse. Il sottospazio generato dagli autovettori corrispondenti alle frequenze basse è lo spazio nel quale avviene la dinamica su tempi lunghi.

La tecnica ora descritta richiede l’approssimazione numerica di problemi di autovalori (e autovettori) di matrici dell’ordine di n , ove n è il numero dei gradi di libertà (e quindi per una proteina un numero estremamente elevato).

Per alcuni risultati ottenuti con tale tecnica si veda ad esempio [716], [522].

Scale temporali

L’analisi armonica evidenzia le difficoltà numeriche nell’approssimazione dell’equazione (3.1).

Dall’analisi si ricava, infatti, che per ‘osservare’ gli effetti nel moto dovuto alle forze random occorrono passi temporali dell’ordine di 10^{-15} sec. Tale (al più!) dovrebbe essere il passo di discretizzazione da usare nella risoluzione numerica dell’equazione differenziale stocastica. Dal momento che, come vedremo nel seguito, il calcolo del potenziale per ogni passo temporale richiede un tempo significativo, i calcolatori attuali permettono di effettuare, in un tempo ragionevole, un numero di passi dell’ordine di 10^7 che corrisponde ad un intervallo di pochi nanosecondi.²³

Tenendo conto che il tempo di osservazione sperimentale per il folding di una proteina è dell’ordine di 10^{-1} – 10^3 secondi, si comprende la portata della ‘sfida’ che il problema del protein folding pone al calcolo scientifico.

Rinviando ad esempio a [829], [797] per un’approfondita discussione relativamente ai problemi numerici nella dinamica molecolare, ci limitiamo a segnalare come interessante direzione di ricerca lo sviluppo di metodi numerici per risolvere le equazioni differenziali stocastiche di tipo *implicito*.

Dal momento che le difficoltà numeriche sono essenzialmente dovute alla presenza simultanea di frequenze con scale temporali molto diverse tra loro, l’estensione dei metodi A-stabili (essenziali per la risoluzione di sistemi di equazioni differenziali ordinarie di tipo *stiff*, cfr. ad esempio [240]) dovrebbe dare un contributo importante alla costruzione di algoritmi per i quali i passi di integrazione siano vincolati solo dalla precisione richiesta per le frequenze con scala temporale più alta.

²³Naturalmente, tali dati dipendono sia dal calcolatore e dall’algoritmo usati, che dalla grandezza della proteina e dalla definizione del potenziale. Come ordine di idee, nel 1985 il limite era di 0.3 nanosecondi (cfr. [717]), mentre attualmente è dell’ordine di centinaia di ns (cfr. ad esempio [174]).

3.1.5 Modellizzazione del potenziale

In termini rigorosi, la dinamica degli atomi in una molecola può essere descritta mediante la teoria quantistica degli elettroni che sono coinvolti. In pratica, per le applicazioni chimiche si ritiene sufficientemente adeguata l'approssimazione di Born-Oppenheimer (*Born-Hoppenheimer approximation*). In tale approssimazione, si può ottenere l'energia $V(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N)$ ad una fissata posizione \mathbf{x}_i dei nuclei come l'autovalore più piccolo dell'Hamiltoniana del sistema degli elettroni (un operatore alle derivate parziali per la funzione d'onda degli elettroni, cfr. ad esempio [52]).

Approssimazioni di tali autovalori possono essere calcolate con i cosiddetti metodi *ab initio* (cfr. ad esempio [1176]). Per proteine complesse, comunque, la strada del calcolo mediante la meccanica quantistica non è, con le risorse di calcolo ora a disposizione, praticabile.

Si preferisce, quindi, usare una descrizione classica delle molecole in termini di legami e interazioni tra gli atomi, lasciando alla meccanica quantistica il calcolo delle proprietà di piccole componenti della molecola (come gli aminoacidi) (cfr. ad esempio [551]).

Le interazioni tra gli atomi si distinguono in: interazioni con legami (bonded) e senza legami (non-bonded). Quelle con legami dipendono dalla natura del legame: ai livelli di energia e di scala che ci interessano, i legami covalenti (*covalent bonds*, indicati come linee nelle formule chimiche) sono considerati non fragili, i legami disolfidici (*disulfide bonds*, che congiungono atomi di zolfo) sono lenti a formarsi e a rompersi, e i legami di idrogeno (*hydrogene bonds*, che uniscono atomi di idrogeno con atomi di ossigeno), si formano e si rompono facilmente.

Gli atomi separati tra loro sono soggetti a interazioni non-bonded: se ambedue hanno una carica, vi è un'interazione di tipo elettrostatico (Coulomb, con decadimento lento) e per tutte le coppie di atomi vi è un'interazione di tipo *van der Waals* (con decadimento rapido).

I legami di idrogeno e le interazioni non-bonded sono particolarmente importanti per l'interazione della molecola con gli atomi del solvente (acqua). L'interazione elettrostatica (Coulomb) è modificata dagli effetti della polarizzazione dovuta alla presenza del solvente. Per stimare tali effetti sono stati introdotti diversi tipi di modelli. Per una panoramica rinviamo ad esempio a [281].²⁴

Specificando, infine, i vari contributi delle interazioni discusse in precedenza si arriva alla definizione della funzione di potenziale $V(\mathbf{x})$ che modella la molecola in condizioni statiche.

Si hanno differenti modelli (chiamati *force fields*) per ogni formula adottata per la funzione V (per una panoramica si veda ad esempio [273]).

E' superfluo osservare che la definizione del potenziale è di fondamentale importanza per una corretta previsione quantitativa della struttura della proteina.

A solo scopo esemplificativo, riportiamo in Tabella 3.2 un particolare modello implementato nel codice numerico CHARMM (Chemistry at HARvard Molecular Mechanics, cfr. [151], [749]), un programma per le simulazioni macromolecolari, inclusa la minimizzazione di energia, la dinamica molecolare e le simulazioni di Monte Carlo.

²⁴Un modello sufficientemente realistico, ma numericamente impegnativo, consiste (cfr. [837]) nel calcolare la soluzione $\phi(x), x \in \mathbb{R}^3$ della seguente equazione non lineare (*Poisson-Boltzmann equation*)

$$\nabla \cdot [\epsilon(x)\nabla\phi(x)] - \kappa(x)^2 \sinh(\phi(x)) = -4\pi\rho(x)$$

ove $\epsilon(x)$ è la funzione dielettrica (che può essere discontinua alla frontiera della molecola), κ è il parametro di Debye-Huckel (spesso preso costante) e $\rho(x)$ è la distribuzione di carico (tipicamente una somma di distribuzioni di Dirac).

$V(\mathbf{x}) =$	\sum_{bonds}	$c_l(b - b_0)^2$	$(b: \text{bond length})$
+	$\sum_{\text{bond angles}}$	$c_a(\theta - \theta_0)^2$	$(\theta: \text{bond angle})$
+	$\sum_{\text{improper torsion angles}}$	$c_i(\tau - \tau_0)^2$	$(\tau: \text{improper torsion angle})$
+	$\sum_{\text{dihedral angles}}$	$\text{trig}(\omega)$	$(\omega: \text{dihedral angle})$
+	$\sum_{\text{charged pairs}}$	$\frac{Q_i Q_j}{D r_{ij}}$	$(r_{ij}: \text{distanza euclidea da } i \text{ a } j)$
+	$\sum_{\text{unbonded pairs}}$	$c_\omega \phi \left(\frac{R_i + R_j}{r_{ij}} \right)$	$(R_i: \text{raggio dell'atomo } i)$

Tabella 3.2: Il potenziale CHARMM.

Rinviando alla bibliografia citata e a [833] per una discussione più approfondita, ci limitiamo ad illustrare il significato di alcune quantità.

Le variabili Q_i rappresentano i *partial charges* assegnati agli atomi allo scopo di approssimare il potenziale elettrostatico dell'insieme degli elettroni e D è la costante dielettrica. Le quantità con indice 0 sono bond lengths, bond angles e improper torsion angles di riferimento vicine ai loro valori di equilibrio (dipendono dagli atomi nella sequenza). I coefficienti dei termini trigonometrici $\text{trig}(\omega)$ (combinazioni lineari di coseni di multipli di ω), e le *force constants* c dipendono pure dagli atomi a cui si riferiscono.

Le interazioni di van der Waals (definite dall'ultima sommatoria) dipendono dal potenziale interatomico ϕ che, nel caso più semplice è assunto come il *Lennard-Jones potential*

$$\phi \left(\frac{R_0}{r} \right) = \left(\frac{R_0}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{R_0}{r} \right)^6$$

La sommatoria rispetto alle charged pair si riferisce alle interazioni di Coulomb.

I primi tre termini corrispondono ad uno sviluppo in serie di Taylor troncato (i termini lineari sono incorporati nel termine quadratico mediante un'opportuna modifica delle costanti di equilibrio).

Stima dei parametri

Come si è discusso nel paragrafo precedente, la definizione della funzione potenziale dipende da un certo numero di parametri. Per la loro determinazione si hanno a disposizione i dati ottenuti mediante i seguenti metodi.

- La cristallografia a raggi X fornisce le posizioni di equilibrio degli atomi nelle proteine allo stato cristallizzato (o meglio la loro media su vibrazioni ad alta frequenza). Un testo di riferimento è [452].

- La spettroscopia NMR (nuclear magnetic resonance) fornisce i dati di posizione relativi alle proteine in soluzione (cfr. ad esempio [609]).
- Il calcolo mediante modelli *ab initio* della meccanica quantistica forniscono le energie, i gradienti delle energie in posizioni arbitrariamente scelte degli atomi, per molecole nella fase gassosa (cfr. ad esempio [765]).
- L'analisi termodinamica fornisce indirettamente, attraverso la meccanica statistica, il calore specifico, il calore di formazione e informazioni sulla stabilità.

A partire dai dati sperimentali i parametri del modello vengono stimati mediante una *procedura di fitting* (metodo dei minimi quadrati, cfr. ad esempio [241], anche per un'analisi approfondita del problema importante della *sensitività* dei parametri rispetto ai dati sperimentali).

Per una panoramica delle procedure di fitting usate nella meccanica molecolare si veda ad esempio [573].

3.1.6 Ottimizzazione globale

Come discusso in conclusione della sezione 3.1.3, la geometria definita dal *minimo globale* della funzione potenziale di energia può fornire la corretta geometria della folded protein. In questo paragrafo discuteremo il problema del calcolo di tale minimo.

Il problema è complicato per diverse ragioni: il numero assai elevato delle variabili, il costo del calcolo della funzione da minimizzare e l'esistenza di un grande numero di minimi locali.

Per una panoramica sull'utilizzo di varianti del metodo di Newton: il metodo *adopted basis Newton-Raphson* (ABNR) e il metodo *truncated Newton* (TN), utilizzati ad esempio in CHARMM, si veda ad esempio [992], [402], [1177].

Tali metodi, comunque, essendo basati sull'approssimazione degli zeri del gradiente si possono arrestare in corrispondenza a dei minimi locali.

Servono quindi dei metodi di ottimizzazione globale.

Rinviando ad esempio a [873] per una panoramica dei differenti metodi di ottimizzazione globale, di impostazione tradizionale e utilizzati nell'ambito del problema protein folding, ci limitiamo a segnalare i metodi innovativi che sono stati trattati nel Capitolo 1. In particolare, ricordiamo gli *algoritmi genetici* e il metodo *simulated annealing*.

I risultati ottenuti, anche se significativi e promettenti (cfr. ad esempio [999], [292], [704], [1000]), mostrano che per avere metodi veramente efficienti sono necessari decisivi miglioramenti.

Terminiamo, segnalando alcune altre idee utilizzate, e attualmente allo studio.

- *Smoothing methods*. Introdotti in [1054], [1055], i metodi smoothing sono basati sull'intuizione che, in natura, le caratteristiche macroscopiche sono usualmente un effetto medio di dettagli microscopici; la media regolarizza (smoothes) i dettagli in modo da rivelare l'immagine globale. La speranza è che regolarizzando la superficie 'rugosa' dell'energia potenziale la maggior parte dei minimi locali sparisca e rimanga una superficie con un unico punto di minimo. Naturalmente, la regolarizzazione deve essere opportuna, per evitare che dalla superficie regolarizzata sparisca lo stesso minimo globale.

Tra le varie proposte, ricordiamo in particolare una tecnica di regolarizzazione, concettualmente interessante, consistente nell'approssimare la funzione $V(\mathbf{x})$ mediante una diffusione

artificiale (*diffusion equation method*, [913]). Più precisamente si considera la soluzione $V(\mathbf{x}, t)$ dell'equazione della diffusione

$$V_{\mathbf{xx}}(\mathbf{x}, t) = V_t(\mathbf{x}, t)$$

con la condizione iniziale $V(\mathbf{x}, 0) = V(\mathbf{x})$, che può essere risolta esplicitamente se $V(\mathbf{x})$ è una combinazione lineare di Gaussiane in $\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_k\|$. Come è noto (cfr. ad esempio [240], Capitolo 10), la soluzione dell'equazione della diffusione diventa sempre più regolare per t che aumenta e tende a diventare una funzione unimodale. Allora, la funzione $V(\mathbf{x}, t)$ può essere minimizzata, per t sufficientemente grande, con metodi adatti alla ricerca di minimi locali e i punti ottenuti possono essere assunti come valori iniziali per una minimizzazione di $V(\mathbf{x}, t)$ con un valore di t più piccolo. Iterando la procedura si può arrivare per $t = 0$ al minimo globale della funzione $V(\mathbf{x})$ originaria.

- *Branch and bound methods*. Essendo il problema protein folding essenzialmente un problema combinatorio, è ragionevole cercare di estendere a tale problema i metodi branch and bound, tradizionalmente metodi di elezione per risolvere problemi di ottimizzazione discreta (mixed integer programs). Per risultati in questa direzione si veda ad esempio [172], [767], [38].
- *Constraints*. Si cerca di evitare i minimi locali restringendo, mediante opportuni vincoli sulle variabili, la regione di ricerca (cfr. [1101], [812]).

3.1.7 Threading

L'idea consiste nel confrontare (per trovare somiglianze, *to match*) strutture folding *conosciute* con sequenze di amino acidi con geometria *sconosciuta*. L'ipotesi è che proteine con sequenze di amino acidi simili, ossia con mutazioni solo in pochi siti, abbiano un folding strettamente correlato.

Il processo di matching, chiamato *threading*²⁵, può diventare sempre più interessante quanto più il database delle geometrie delle proteine note diviene più ricco e più rappresentativo. A causa della sua dipendenza dal database delle proteine note, il metodo è anche noto come *knowledge-based*.

Per una panoramica e una discussione dell'efficienza del metodo si veda ad esempio [705].

3.1.8 Lattice models

Nei *lattice models* la molecola viene costretta ad avere i suoi atomi su nodi di un reticolo (lattice) e il potenziale è la somma di energie di contatto. In questo modo il problema folding diventa un problema di ottimizzazione combinatoria.

Per una panoramica sui vari tipi di lattice models, si veda ad esempio [461], [462], [463], [1024].

Come illustrazione dell'idea, esaminiamo un po' più in dettaglio un particolare metodo, chiamato *HP Lattice Model*.

Le maggiori semplificazioni nel modello sono le seguenti

²⁵Il nome deriva dalla similitudine con una collana, ove le perle sono infilate (threaded) una per una in un filo.

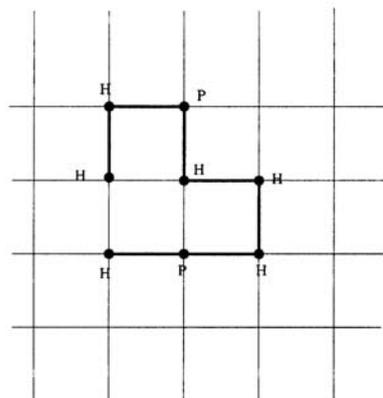


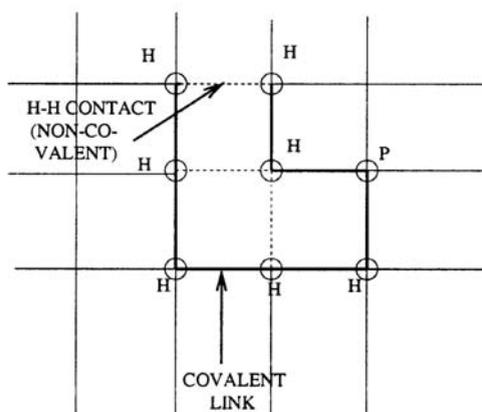
Figura 3.13: Rappresentazione di $HHPHHPH$ mediante un 2D Square Lattice model.

1. Dal momento che è generalmente accettato che l'effetto idrofobico (hydrophobic) rappresenta la forza predominante nel protein folding, tutti gli aminoacidi sono classificati o come *hydrophobic* (H) o *polar* (P). Allora, una proteina è rappresentata come una stringa di H e di P . Per esempio, una sequenza di una proteina potrebbe essere $HHHHPPHPH$.
2. Lo spazio è discretizzato. Ossia, invece di permettere ad una proteina di assumere una qualsiasi conformazione nello spazio 3D, si lavora, ad esempio, su un reticolo (lattice) quadrato in 2D (cfr. Figura 3.13).
 - Ogni aminoacido è rappresentato da un singolo nodo del lattice.
 - Distinti aminoacidi corrispondono a distinti nodi.
 - Aminoacidi adiacenti nella sequenza della proteina corrispondono a nodi adiacenti.
 - Il protein fold corrisponde ad un cammino self-avoiding (senza intrecci) attraverso i nodi della rappresentazione.
3. La funzione di energia E è definita nel modo seguente

$$E(\text{struttura, sequenza}) := -(\text{numero di } H-H \text{ contatti con legami non covalenti nella struttura})$$

Tale definizione segue dall'ipotesi che la forza dominante nel protein folding è dovuta all'effetto idrofobico, e quindi si cerca di massimizzare la parte idrofobica (l'hydrophobic core) della struttura della proteina (cfr. Figura 3.14).

Per riassumere, nell' HP Lattice Model, lo scopo è quello di trovare, per una assegnata sequenza HP (che rappresenta una determinata proteina) il fold sul lattice che minimizza la funzione di energia. In altre parole, si tratta di trovare il cammino self-avoiding sul reticolo che massimizza il numero dei contatti $H-H$ che non hanno legami covalenti, ossia, dal momento che il numero dei contatti covalenti $H-H$ per una proteina fissata è lo stesso per tutti i folds della sequenza, che massimizza il numero totale dei contatti $H-H$. Vi sono, naturalmente, diverse varianti del modello precedente. Per esempio, vengono considerati 3D-cubic lattices, o anche 2D triangular

Figura 3.14: $H = -3$.

lattices (nei quali il piano è discretizzato mediante triangoli, anziché con quadrati). Inoltre, vi è una varietà di differenti definizioni della funzione energia. Per esempio, nella definizione si potrebbe assegnare valori differenti per i contatti $H-H$, i contatti $H-P$, e i contatti $P-P$ (ad esempio, $HH = -1$, $HP = 0$, e $PP = 1$).

L'utilizzo dei lattice models è finalizzato, ad esempio

- a studiare le caratteristiche qualitative del protein folding (ad esempio, per studiare l'aspetto della superficie di energia, per determinare le sequenze caratterizzate da un 'fast' folding, ecc.);
- a ridurre il search space nei metodi di predizione della struttura;
- a studiare l'efficacia potenziale dei metodi di predizione della struttura (cfr. [286]).

Il problema protein folding nel modello HP, sia sul 3D-cubic che sul 2D-square lattice, è un problema NP-completo (cfr. [285], [96]). Sono necessari quindi opportuni metodi di approssimazione.

Solo a titolo illustrativo, esaminiamo brevemente un algoritmo con il quale è possibile trovare una soluzione con un numero di contatti $\geq \frac{1}{4}$ OPT, ove OPT è il numero massimo di $H-H$ contatti per una determinata proteina.

L'algoritmo si basa sull'osservazione che in una sequenza $\{S_k\}$ su un lattice, square o cubic, S_i può essere un vicino topologico di S_j solo se $|j - i|$ è dispari, o equivalentemente se S_i e S_j hanno un numero pari di aminoacidi tra loro.

Allora, in maniera schematica, l'algoritmo consiste nel partizionare la sequenza in *blocchi*, in maniera che

1. gli H entro un blocco *non possano* essere vicini (topologici) tra di loro;
2. gli H in un blocco *possono* essere vicini (topologici) ad un H nell'altro blocco.

Quando i due blocchi vengono avvolti (folded) uno sopra l'altro (cfr. Figura 3.15) si ottiene un numero superiore di contatti $H-H$.

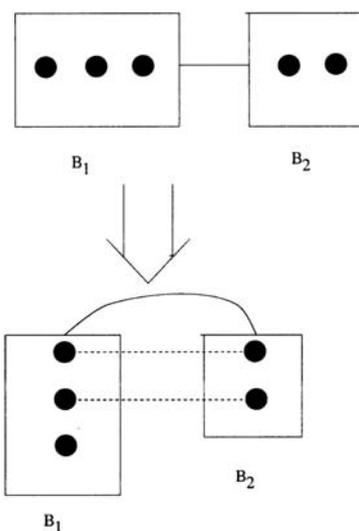


Figura 3.15: Aumento di contatti $H-H$ ottenuto avvolgendo due blocchi.

3.1.9 Conclusione

Le considerazioni svolte nei paragrafi precedenti rappresentano soltanto un'introduzione ed una succinta panoramica delle tecniche utilizzate per la risoluzione del problema del protein folding.

Un maggiore approfondimento è possibile attraverso la bibliografia menzionata e, trattandosi di un campo di ricerca in pieno sviluppo, la continua consultazione dei siti specializzati su Internet.

Sulle prospettive future e sull'interesse interdisciplinare degli studi nel settore riportiamo le seguenti considerazioni.

The amino acid sequence of a protein causes it to fold into the particular three-dimensional shape having the lowest energy. This gives the protein its specific biochemical properties, that is, its function.

The protein folding problem is enormously important to biologists. Sequences for exciting new proteins are relatively easy to determine. Structural (three-dimensional) data for these molecules are much more difficult to obtain. Yet proteins contain a structural blueprint within their sequence. The computational challenge to unravel this blueprint is great...

Predicting the folded structure of a protein from the amino acid sequence remains an extremely challenging problem in mathematical optimization. The challenge is created by the combinatorial explosion of plausible shapes, each of which represents a local minimum of a complicated nonconvex function of which the global minimum is sought.

Probably no simple solution will ever be given for this central problem, but many useful and interesting approximate approaches have been developed ([685]).

The importance of the topic, the many open questions, the intricacies of modelling, and the challenging computational aspects of protein folding make the subject a paradise not

only for researchers in biochemistry but, we hope, also for applied mathematicians and numerical analysts ([833]).

3.2 Analisi di sequenze biologiche

L'obiettivo di questa sezione è quello di introdurre le principali idee utilizzate nell'analisi delle sequenze del DNA e delle proteine.

Le nozioni di base relative al DNA sono state introdotte nel Capitolo 1, e quelle relative alle proteine nella Sezione precedente del presente Capitolo. Altre informazioni di carattere biologico verranno introdotte nel seguito quando necessarie.

Per un approfondimento si veda, per le nozioni biologiche ad esempio [340], [719], [1063], [136], e per gli aspetti computazionali [503], [1016], [1132], [985], [1090], [955], [344], [597], **link 119** (DNA microarray)²⁶, **link 120**, [67].

E' in corso, nell'ambito del *Human Genome Project*, la determinazione dell'intera sequenza del DNA dell'organismo umano (*genome sequencing*, cfr. ad esempio [205], [887] e i **link 16**, **link 17**).²⁷

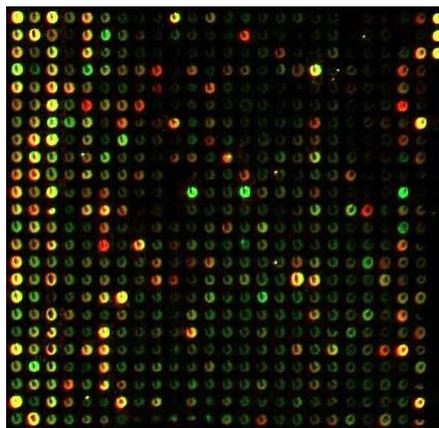


Figura 3.16: Esempio di immagine microarray. L'intensità e il colore di ciascun spot codifica le informazioni di uno specifico gene (**link 119**).

²⁶ "It is widely believed that thousands of genes and their products (i.e., RNA and proteins) in a given living organism function in a complicated and orchestrated way that creates the mystery of life. However, traditional methods in molecular biology generally work on a 'one gene in one experiment' basis, which means that the throughput is very limited and the 'whole picture' of gene function is hard to obtain. In the past several years, a new technology, called DNA microarray, has attracted tremendous interests among biologists. This technology promises to monitor the whole genome on a single chip so that researchers can have a better picture of the interactions among thousands of genes simultaneously. . . Terminologies that have been used in the literature to describe this technology include, but not limited to: biochip, DNA chip, DNA microarray, and gene array. . . An array is an orderly arrangement of samples. It provides a medium for matching known and unknown DNA samples based on base-pairing rules and automating the process of identifying the unknowns. . . The microarray (DNA chip) technology is having a significant impact on genomic study. Many fields, including drug discovery and toxicological research, will certainly benefit from the use of DNA microarray technology" (**link 119**). Per un esempio di immagine microarray si veda Figura 3.16.

²⁷Sebbene ogni essere umano sia 'unico', le sequenze del genoma di due qualsiasi esseri umani sono per il 99.9% identiche, e pertanto ha senso parlare della sequenza *del* genoma umano. Il primo organismo vivente di cui si è determinata l'intera sequenza è il batterio *H. influenzae* [397], con un genoma di dimensione 1.8 Mb.

Una volta ottenuta la sequenza del genoma, l'analisi delle sequenza (*sequence analysis*) ha, in maniera schematica, i seguenti scopi.

1. Identificare i geni.
2. Determinare la funzione di ogni gene. Un modo di ipotizzarne la funzione è quello di trovare un altro gene (possibilmente da un altro organismo) la cui funzione sia nota e con il quale il nuovo gene abbia un'elevata somiglianza (*similarity*). Questo si basa sull'ipotesi che la 'sequence similarity' implichi la 'functional similarity', il che può non essere vero.
3. Identificare le proteine coinvolte nella regolazione della 'gene expression' (trascrizione (*transcription*) e traduzione (*translation*)).
4. Identificare le ripetizioni nella sequenza.
5. Identificare altre regioni funzionali, quali ad esempio le *origins of replication* (siti nei quali la DNA polymerase si lega e incomincia la replicazione), le sequenze responsabili del compact folding del DNA.

La maggior parte di tali obiettivi sono di natura *computazionale*.²⁸

3.2.1 Introduzione alla sequence similarity

La *sequence similarity*, ove la sequenza considerata può essere DNA, RNA, o una sequenza di amino acidi, è uno dei compiti più frequenti nella biologia computazionale. La sua utilità si basa sull'assunto che un alto grado di similarità tra due sequenze indichi una funzione simile e/o una struttura tridimensionale simile. Per un approfondimento di quanto segue si veda in particolare [503].

Motivazione biologica per studiare la sequence similarity

Per rendere più motivato, e quindi anche più interessante, lo studio degli algoritmi, incominciamo ad analizzare due importanti applicazioni dell'operazione di sequence similarity.

Ipotesi della funzione di una nuova sequenza. Quando si è ottenuta la sequenza di un nuovo genoma, la prima analisi interessante che viene fatta è la identificazione dei geni e la formulazione di un'ipotesi sulla loro funzione. L'ipotesi è molto spesso fatta usando algoritmi di sequence similarity nel modo seguente. Il primo passo consiste nel tradurre le regioni di codifica (*coding regions*) nelle loro corrispondenti sequenze degli aminoacidi, utilizzando il codice genetico della Tabella 3.3.²⁹

²⁸ "Attention to the human genome project and its great potential often obscures the fact that theoretical work is essential to efforts at sequencing and mapping all genomes, human and non-human, animal and plant. Without the mathematical and statistical underpinnings and computational advances, efforts directed to sequencing and mapping will be severely limited; with these methods, we are poised to make dramatic advances. Intraspecific and interspecific comparative analyses of the genomes of diverse organisms can aid in finding solutions, and also increase our understanding of the natural world" ([774]).

²⁹Ricordiamo che gli aminoacidi sono codificati da sequenze consecutive di 3 nucleotidi, chiamati codoni (*codons*) (prendendo 2 nucleotidi per volta si avrebbero soltanto $4^2 = 16$ possibili permutazioni, mentre con 3 nucleotidi si hanno $4^3 = 64$ possibili permutazioni, più che sufficienti per codificare i 20 differenti aminoacidi).

	U			C			A			G			
U	UUU	Phe	[F]	UCU	Ser	[S]	UAU	Tyr	[Y]	UGU	Cys	[C]	U
	UUC	Phe	[F]	UCC	Ser	[S]	UAC	Tyr	[Y]	UGC	Cys	[C]	C
	UUA	Leu	[L]	UCA	Ser	[S]	UAA	<i>STOP</i>		UGA	<i>STOP</i>		A
	UUG	Leu	[L]	UCG	Ser	[S]	UAG	<i>STOP</i>		UGG	Trp	[W]	G
C	CUU	Leu	[L]	CCU	Pro	[P]	CAU	His	[H]	CGU	Arg	[R]	U
	CUC	Leu	[L]	CCC	Pro	[P]	CAC	His	[H]	CGC	Arg	[R]	C
	CUA	Leu	[L]	CCA	Pro	[P]	CAA	Gln	[Q]	CGA	Arg	[R]	A
	CUG	Leu	[L]	CCG	Pro	[P]	CAG	Gln	[Q]	CGG	Arg	[R]	G
A	AUU	Ile	[I]	ACU	Thr	[T]	AAU	Asn	[N]	AGU	Ser	[S]	U
	AUC	Ile	[I]	ACC	Thr	[T]	AAC	Asn	[N]	AGC	Ser	[S]	C
	AUA	Ile	[I]	ACA	Thr	[T]	AAA	Lys	[K]	AGA	Arg	[R]	A
	AUG	Met	[M]	ACG	Thr	[T]	AAG	Lys	[K]	AGG	Arg	[R]	G
G	GUU	Val	[V]	GCU	Ala	[A]	GAU	Asp	[D]	GGU	Gly	[G]	U
	GUC	Val	[V]	GCC	Ala	[A]	GAC	Asp	[D]	GGC	Gly	[G]	C
	GUA	Val	[V]	GCA	Ala	[A]	GAA	Glu	[E]	GGA	Gly	[G]	A
	GUG	Val	[V]	GCG	Ala	[A]	GAG	Glu	[E]	GGG	Gly	[G]	G

Tabella 3.3: Codice genetico.

Successivamente si cercano sequenze simili in un database di proteine (contenente le sequenze di proteine, con i relativi organismi, e le loro funzioni). Se vi sono concordanze (matches) significative, si possono trarre congetture circa la funzione di ogni gene matched. In maniera analoga, a partire da un database di sequenze di proteine note e dalla loro struttura, la sequence similarity può essere utilizzata per predire la struttura tridimensionale di una nuova proteina.

Ricerca degli effetti della sclerosi multipla. La sclerosi multipla (multiple sclerosis) è una malattia autoimmune nella quale il sistema immunitario attacca le cellule nervose del paziente. In maniera più specifica, le T-cellule del sistema immunitario (cfr. Capitolo 1), che normalmente identificano i corpi estranei per l'attacco del sistema immunitario, per errore riconoscono come estranee le proteine contenute nelle guaine di mielina (myelin sheaths) che proteggono i nervi.

E' stato congetturato che le proteine dei gusci di mielina identificate dalle T-cellule siano simili alle proteine contenute nelle guaine che proteggono virus e/o batteri relativi ad un'infezione contratta nel passato. Per testare tale ipotesi, si è seguita la seguente procedura

- le proteine contenute nella mielina sono state sequenziate;
- si è cercato in un database di proteina delle sequenze di batteri e di virus simili alle precedenti;

La codifica contenuta nella Tabella 3.3 è chiamata *genetic code*, ed è piuttosto sorprendente che lo stesso codice sia usato quasi universalmente da tutti gli organismi.

Vi è una ridondanza nel codice, dal momento che vi sono 64 possibili codoni e solo 20 aminoacidi. Allora ogni aminoacido (con l'eccezione di Met e Trp) è codificato con *synonymous codons*, che sono intercambiabili nel senso di produrre lo stesso aminoacido. Solo 61 dei 64 codoni sono utilizzati per codificare gli aminoacidi. I rimanenti 3, chiamati *STOP codons*, significano la fine della proteina.

- si sono effettuati tests di laboratorio per determinare se le T-cellule aggrediscono queste stesse proteine.

La procedura ha portato all'identificazione di certe proteine (di batteri e di virus) che potevano essere confuse con le proteine dei gusci protettivi di mielina.

Il problema dell'allineamento delle stringhe

Incominciamo a dare una forma più precisa al problema della sequence similarity.

Ricordiamo che una stringa (*string*) è una sequenza di caratteri appartenenti ad un determinato alfabeto.³⁰ Date allora, ad esempio, le due stringhe *acbcdb* e *cadbd*, ci si chiede come sia possibile misurare la loro similarity.

La similarity è attestata dalla possibilità di trovare un buon allineamento (*alignment*) tra le due stringhe. Un possibile allineamento tra le due stringhe date è il seguente

$$\begin{array}{cccccccc} a & c & - & - & b & c & d & b \\ - & c & a & d & b & - & d & - \end{array}$$

Il carattere speciale $-$ rappresenta l'inserzione di uno *spazio* (*gap*), corrispondente ad una cancellazione dalla sua sequenza (o, equivalentemente, un'inserzione nell'altra sequenza). Si può valutare la bontà di tale allineamento mediante una funzione di punteggio (scoring function). Ad esempio, se per ogni concordanza (match) tra due caratteri si assegna punteggio $+2$, mentre per ogni discordanza (mismatch) od una cancellazione (space, o *gap*) punteggio -1 , l'allineamento precedente ha punteggio

$$3 \cdot (2) + 5 \cdot (-1) = 1$$

Naturalmente, per ogni coppia di stringhe vi possono essere più allineamenti (cfr. successiva Sezione 3.2.2).

Le seguenti definizioni generalizzano l'esempio.

Definizione 3.1 *Se x e y indicano ciascuno un singolo carattere o uno spazio, allora $\sigma(x, y)$ indica il punteggio (score) dell'allineamento x e y . La σ è chiamata la scoring function.*

Nell'esempio precedente, per ogni coppia di caratteri distinti a e c , $\sigma(c, c) = +2$ e $\sigma(c, a) = \sigma(c, -) = \sigma(-, c) = -1$. Più in generale, nella definizione della scoring function si tiene conto della particolare natura delle sequenze considerate. Ad esempio, per le sequenze degli aminoacidi nelle proteine si prendono in considerazione le similarità e differenze di natura chimico-fisica tra i vari aminoacidi (cfr. [27], [635]).

³⁰“A *string* is an ordered sequence of elements which are *symbols* or *letters* of an *alphabet*, and is represented by simple *concatenation* of these elements. In the literature, *sequence* and *sentence* are synonymous with *string*. An ensemble of sequences is a set of sequences whose elements come from the same alphabet. Two sequences in an ensemble are normally not identical due to processes such as *substitutions*, *insertions* or *deletions* of the elements of either one or both of the two sequences. In macromolecules, substitutions, insertions and deletions of elements are collectively referred to as *mutations*. The *alignment* of an ensemble of sequences is usually displayed as a rectangular array of elements. The (i, j) th cell of the array may be empty (indicating that there is an alignment gap in the i th sequence) or it may be occupied by the k th ($k \leq j$) element of the i th sequence. *Sequence comparison* refers to the search for similarity of the elements in two or more sequences. It is a pattern matching process that finds correspondence between the elements of the sequences. *Gaps* are introduced into the sequences as and when required to produce an *alignment* of the sequences ([208]).

Definizione 3.2 Se S è una stringa, $|S|$ indica la lunghezza di S e $S[i]$ indica l' i -mo carattere di S (il primo carattere è $S[1]$).

Ad esempio, se $S = acbcbd$, allora $|S| = 6$ e $S[3] = b$.

Definizione 3.3 Siano S e T due stringhe. Un allineamento \mathcal{A} trasforma (maps) S e T nelle stringhe S' e T' , che possono contenere caratteri di spazio e sono tali che

1. $|S'| = |T'|$;
2. la rimozione degli spazi da S' e T' (senza cambiamento dell'ordine dei caratteri rimanenti) ritorna le stringhe, rispettivamente, S e T .³¹

Il valore (value) dell'allineamento \mathcal{A} è

$$\sum_{i=1}^l \sigma(S'[i], T'[i])$$

ove $l = |S'| = |T'|$.

Nell'esempio precedente, se $S = acbcbd$ e $T = cadbd$, allora $S' = ac--bcdb$ e $T' = -cadb-d-$.

Definizione 3.4 Un allineamento ottimale (optimal alignment) di S e T è un allineamento con il massimo valore (value) possibile per le due stringhe.

Trovare un allineamento ottimale di S e T è il modo con il quale si misura la loro similarità. Nel seguito esamineremo alcuni algoritmi per calcolare gli allineamenti ottimali.

Un primo algoritmo per l'allineamento ottimale

L'algoritmo più ovvio consiste nel cercare l'allineamento con il massimo valore tra *tutti* i possibili allineamenti.

Ricordiamo che una sottosequenza (*subsequence*) di una stringa S indica una sequenza di caratteri di S , che non sono necessariamente consecutivi in S , ma che conservano il loro ordine dato in S . Per esempio, acd è una sottosequenza di $acbcbd$.

Sono assegnate le stringhe S e T con, per semplicità, $|S| = |T| = n$. Inoltre, è assegnata una arbitraria scoring function $\sigma(x, y)$, soggetta solo alla condizione che $\sigma(-, -) \leq 0$. In questo modo non vi è ragione per allineare una coppia di spazi.

Si ha allora il seguente algoritmo.

for all $i, 0 \leq i \leq n$, **do**

for all sottosequenze A di S con $|A| = i$ **do**

³¹An alignment of two strings S and T is obtained by first inserting chosen spaces into, or at either end of, S and T , and then placing the two resulting strings one above the other so that every character or space in either string is opposite a unique character or a unique space in the other string. Two opposing identical characters form a *match*, and two opposing nonidentical characters form a *mismatch*. A space in one string opposite a character x in the second string can also be thought of as a *deletion* of x from the second string, or an *insertion* of x into the first string ([502]).

```

for all sottosequenze  $B$  di  $T$  con  $|B| = i$  do
    forma un allineamento che matches  $A[k]$  con  $B[k]$ ,  $1 \leq k \leq i$  e matches tutti
    gli altri caratteri con spazi;
    determina il valore di tale allineamento;
    memorizza l'allineamento con il valore massimo.
end
end
end

```

Per calcolare la complessità computazionale dell'algoritmo, osserviamo che una stringa di lunghezza i ha $\binom{n}{i}$ sottosequenze di lunghezza i . Allora, vi sono $\binom{n}{i}^2$ coppie (A, B) di sottosequenze, ognuna di lunghezza i . Consideriamo una di tali coppie. Dal momento che vi sono n caratteri in S , dei quali solo i che sono matched con caratteri in T , vi saranno $n - i$ caratteri in S unmatched a caratteri in T . Pertanto, l'allineamento ha lunghezza $n + (n - i) = 2n - i$. Indicando come operazione di base la somma del punteggio di ogni coppia nell'allineamento, il numero totale delle operazioni di base è almeno

$$\sum_{i=0}^n \binom{n}{i}^2 (2n - i) \geq n \sum_{i=0}^n \binom{n}{i}^2 = n \binom{2n}{n} > 2^{2n}, \quad \text{per } n > 3$$

Ad esempio, per $n = 20$ (modestissimo per gli standard biologici!) l'algoritmo richiede più di $2^{40} \approx 10^{12}$ operazioni di base. Servono quindi algoritmi più efficienti.

3.2.2 Allineamento ottimale mediante la programmazione dinamica

Per un'introduzione all'idea della *programmazione dinamica* si veda il Capitolo 4.

Date due stringhe S e T , con $|S| = n$ e $|T| = m$, si cerca un allineamento ottimale di S e T . Per ogni $i = 1, \dots, n$ e $j = 1, \dots, m$, indichiamo con $V(i, j)$ (return function) il valore (value) di un allineamento ottimale delle stringhe $S[1], \dots, S[i]$ e $T[1], \dots, T[j]$. Il valore di un allineamento ottimale di S e T è allora $V(n, m)$.

Seguendo l'idea della programmazione dinamica (forward), si calcolano *tutti* i valori $V(i, j)$ per $0 \leq i \leq n$ e $0 \leq j \leq m$ in ordine crescente di i e j , usando una relazione ricorrente nella quale si suppone di conoscere i valori per i e/o j più piccoli.

base di partenza

$$\begin{aligned} V(0, 0) &= 0 \\ V(i, 0) &= V(i - 1, 0) + \sigma(S[i], -), \quad \text{per } i > 0 \\ V(0, j) &= V(0, j - 1) + \sigma(-, T[j]), \quad \text{per } j > 0 \end{aligned}$$

ricorrenza Per $i > 0$ e $j > 0$

$$V(i, j) = \max \begin{cases} V(i - 1, j - 1) + \sigma(S[i], T[j]) \\ V(i - 1, j) + \sigma(S[i], -) \\ V(i, j - 1) + \sigma(-, T[j]) \end{cases}$$

La partenza per $V(i, 0)$ dice che se i caratteri di S sono da allineare con 0 caratteri di T , allora essi devono tutti essere matched con spazi. La partenza per $V(0, j)$ è analoga.

Per comprendere la formula della ricorrenza, consideriamo un allineamento ottimale dei primi i caratteri di S e dei primi j caratteri di T . In particolare, consideriamo in tale allineamento l'ultima coppia di caratteri allineata. Tale coppia deve essere una delle seguenti

1. $(S[i], T[j])$, nel qual caso l'allineamento che rimane quando si esclude tale coppia deve essere un allineamento ottimale di $S[1], \dots, S[i-1]$ e di $T[1], \dots, T[j-1]$ (ossia deve avere il valore $V(i-1, j-1)$);
2. $(S[i], -)$, nel qual caso l'allineamento che rimane quando si esclude tale coppia deve avere il valore $V(i-1, j)$
3. $(-, T[j])$, nel qual caso l'allineamento che rimane quando si esclude tale coppia deve avere il valore $V(i, j-1)$.

L'allineamento ottimale sceglie tra queste tre possibilità quella con il valore maggiore (od una qualunque se ne esiste più di una).

	j	0	1	2	3	4	5
i			c	a	d	b	d
0		0	-1	-2	-3	-4	-5
1	a	-1	-1	1	0	-1	-2
2	c	-2	1	0	0	-1	-2
3	b	-3	0	0	-1	2	1
4	c	-4	-1	-1	-1	1	1
5	d	-5	-2	-2	1	0	3
6	b	-6	-3	-3	0	3	2

Tabella 3.4: Valori $V(i, j)$ ottenuti mediante la programmazione dinamica.

Esempio 3.1 Per le stringhe $acbdb$ e $cadbd$ considerate in precedenza, e con la stessa scoring function, la programmazione dinamica fornisce i valori $V(i, j)$ indicati in Tabella 3.4. Ad esempio, $V(4, 1)$ è ottenuto calcolando $\max(-3 + 2, 0 - 1, -4 - 1) = -1$.

Il valore dell'allineamento ottimale è dato da $V(n, m) = 2$. Pertanto, l'allineamento considerato in precedenza (con valore = 1) non è ottimale.

Vediamo ora come determinare, oltre ai valori, anche gli allineamenti ottimali.

Nello spirito della procedura della programmazione dinamica, è sufficiente tenere traccia, andando all'indietro a partire dall'elemento (n, m) , dei precedenti elementi che sono stati responsabili dell'elemento corrente. Ad esempio, nella Tabella 3.5, l'elemento $(4, 2)$ potrebbe essere conseguenza sia dell'elemento $(3, 1)$ che dell'elemento $(3, 2)$; questo è evidenziato dalle due frecce.

A partire da (n, m) e arrivando a $(0, 0)$, si ottengono i seguenti tre allineamenti ottimali:

$a \quad c \quad b \quad c \quad d \quad b \quad -$ $- \quad c \quad - \quad a \quad d \quad b \quad d$	$a \quad c \quad b \quad c \quad d \quad b \quad -$ $- \quad c \quad a \quad - \quad d \quad b \quad d$	$- \quad a \quad c \quad b \quad c \quad d \quad b$ $c \quad a \quad d \quad b \quad - \quad d \quad -$
--	--	--

Ognuno dei tre allineamenti ha tre matches, un mismatch, e tre spazi, per un valore di $3 \cdot (2) + 4 \cdot (-1) = 2$, ossia il valore dell'allineamento ottimale. ■

j	0	1	2	3	4	5
i		c	a	d	b	d
0	0	$\leftarrow -1$	-2	-3	-4	-5
1 a	$\uparrow -1$	-1	$\swarrow 1$	0	-1	-2
2 c	-2	$\swarrow 1$	0	$\swarrow 0$	-1	-2
3 b	-3	$\uparrow 0$	$\swarrow 0$	-1	$\swarrow 2$	1
4 c	-4	-1	$\swarrow \uparrow -1$	-1	$\uparrow 1$	1
5 d	-5	-2	-2	$\swarrow 1$	0	$\swarrow 3$
6 b	-6	-3	-3	0	$\swarrow 3$	$\swarrow \uparrow 2$

Tabella 3.5: Allineamenti ottimali ottenuti mediante la programmazione dinamica.

Analisi della complessità

L'algoritmo richiede il completamento di una tavola di dimensioni $(n+1)(m+1)$. La complessità dell'algoritmo è quindi $O(nm)$, sia nel *tempo* che nello *spazio* (di memoria occupata). La ricostruzione di un singolo allineamento può essere fatta in un tempo dell'ordine $O(nm)$.

3.2.3 Similarity locale

Nella 'local similarity' si cercano regioni di similarità tra due stringhe in un contesto che può essere dissimile. Un esempio biologico di una situazione di questo tipo è quando si hanno due sequenze di DNA che contengono, ciascuna, un determinato gene, o eventualmente geni 'simili'.

Il problema può essere formulato come problema di allineamento locale (*local alignment problem*): Date due stringhe S e T , con $|S| = n$ e $|T| = m$, trovare sottostringhe (cioè sottosequenze contigue) A di S e B di T tali che l'allineamento ottimale (globale) di A e di B ha un valore maggiore o uguale del valore dell'allineamento ottimale di ogni altra sottostringa A' di S e B' di T .

La definizione suggerisce l'algoritmo seguente

for all sottostringhe A di S **do**

for all sottostringhe B di T **do**

 trovare un allineamento ottimale di A e B mediante la programmazione dinamica
 memorizza A e B con il valore massimo dell'allineamento, e il loro allineamento

end

end output: A e B memorizzati e il corrispondente allineamento.

Vi sono $\binom{n+1}{2}$ scelte di A e $\binom{m+1}{2}$ scelte di B (escludendo le sottostringhe di lunghezza 0). Si può mostrare, procedendo come in precedenza, che l'algoritmo è $O(n^3m^3)$. Vedremo nel paragrafo successivo che è possibile, utilizzando in maniera opportuna la programmazione dinamica, ottenere un algoritmo di complessità $O(nm)$.

3.2.4 Allineamento locale e programmazione dinamica

Premettiamo alcune definizioni.

Definizione 3.5 La stringa vuota (empty string) λ è la stringa con $|\lambda| = 0$.

Definizione 3.6 U è un prefisso (prefix) di S se e solo se $U = S[1] \cdots S[k]$ oppure $U = \lambda$, per un valore di k , con $1 \leq k \leq n$, ove $n = |S|$.

Definizione 3.7 U è un suffisso (suffix) di S se e solo se $U = S[k] \cdots S[n]$ oppure $U = \lambda$, per un valore di k , con $1 \leq k \leq n$, ove $n = |S|$.

Per esempio, sia $S = abcdex$. I prefissi di S includono ab , mentre i suffissi di S includono $xcdex$. La stringa vuota λ è sia un prefisso che un suffisso di S .

Definizione 3.8 Siano S e T due stringhe con $|S| = n$ e $|T| = m$. Per $0 \leq i \leq n$ e $0 \leq j \leq m$, sia $v(i, j)$ il valore massimo di un allineamento (globale) ottimo di α e β su tutti i suffissi α di $S[1] \cdots S[i]$ e tutti i suffissi β di $T[1] \cdots T[j]$.

Per esemplificare, sia $S = abcdex$ e $T = xxxcde$. La funzione scoring è la solita (= 2 per un match e -1 per un mismatch o uno spazio). Allora $v(5, 5) = 3$, con $\alpha = cxd, \beta = cd$ e l'allineamento

$$\begin{array}{ccc} c & x & d \\ c & - & d \\ \hline +2 & -1 & +2 \end{array}$$

L'algoritmo della programmazione dinamica per la ricerca dell'allineamento locale ottimale, simile a quello visto in precedenza per l'allineamento globale, procede riempiendo una tabella con valori $v(i, j)$ con i, j crescenti. Tali valori vengono calcolati in maniera ricorrente secondo la seguente procedura (per semplicità, si supporrà $\sigma(x, -) \leq 0$ e $\sigma(-, x) \leq 0$)

base di partenza

$$\begin{aligned} v(i, 0) &= 0 \\ v(0, j) &= 0 \end{aligned}$$

dal momento che il suffisso ottimale per l'allineamento con una stringa di lunghezza 0 è il suffisso vuoto.

ricorrenza Per $i > 0$ e $j > 0$

$$v(i, j) = \max \begin{cases} 0 \\ v(i-1, j-1) + \sigma(S[i], T[j]) \\ v(i-1, j) + \sigma(S[i], -) \\ v(i, j-1) + \sigma(-, T[j]) \end{cases}$$

La formula della ricorrenza può essere spiegata nel seguente modo.

Consideriamo un allineamento ottimale \mathcal{A} di un suffisso α di $S[1] \cdots S[i]$ e un suffisso β di $T[1] \cdots T[j]$. Vi sono quattro casi possibili

1. $\alpha = \lambda$ e $\beta = \lambda$, nel qual caso l'allineamento ha valore 0.
2. $\alpha \neq \lambda$ e $\beta \neq \lambda$, e l'ultima coppia matched in \mathcal{A} è $(S[i], T[j])$, nel qual caso il resto di \mathcal{A} ha valore $v(i-1, j-1)$.
3. $\alpha \neq \lambda$ e l'ultima coppia matched in \mathcal{A} è $(S[i], -)$, nel qual caso il resto di \mathcal{A} ha valore $v(i-1, j)$.
4. $\beta \neq \lambda$ e l'ultima coppia matched in \mathcal{A} è $(-, T[j])$, nel qual caso il resto di \mathcal{A} ha valore $v(i, j-1)$.

L'allineamento ottimale sceglie tra queste tre possibilità quella con il valore maggiore (od una qualunque se ne esiste più di una).

Osserviamo che, a differenza dell'algorithmo di allineamento globale, il valore dell'allineamento ottimale locale può essere un qualunque elemento della tabella, uno tra quelli che contiene il massimo di tutti gli $(n+1)(m+1)$ valori di $v(i, j)$. Il motivo è che ogni elemento $v(i, j)$ rappresenta una coppia ottimale (α, β) di suffissi di una coppia assegnata $(S[1] \cdots S[i], T[1] \cdots T[j])$ di prefissi. Dal momento che un suffisso di un prefisso è una sottostringa, la coppia ottimale di sottostringhe si trova appunto massimizzando $v(i, j)$ su tutte le coppie possibili di (i, j) .

Esempio 3.2 Sia $S = abcxdex$ e $T = xxxcde$ e σ definita al solito modo ($= 2$ per un match e -1 per un mismatch o uno spazio). La procedura della programmazione dinamica fornisce la Tabella 3.6. Il valore dell'allineamento locale ottimale è $v(6, 6) = 5$. Come in precedenza, gli allineamenti locali

	j	0	1	2	3	4	5	6
i			x	x	x	c	d	e
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	a	0	0	0	0	0	0	0
2	b	0	0	0	0	0	0	0
3	c	0	0	0	0	2	1	0
4	x	0	2	2	2	1	1	0
5	d	0	1	1	1	1	3	2
6	e	0	0	0	0	0	2	5
7	x	0	2	2	2	1	1	4

Tabella 3.6: Valori $v(i, j)$ ottenuti mediante la programmazione dinamica nel caso di allineamento locale.

ottimali possono essere ricostruiti partendo da un elemento massimo e andando all'indietro fino a un qualunque elemento nullo, come mostrato in Tabella 3.7. Gli allineamenti locali ottimali corrispondenti ai percorsi indicati in Tabella sono

c	x	d	e
c	-	d	e

x	-	d	e
x	c	d	e

Ambedue gli allineamenti hanno tre matches e uno spazio, per un valore appunto di $3 \cdot (2) + 1 \cdot (-1) = 5$. ■

$i \backslash j$	0	1	2	3	4	5	6
		x	x	x	c	d	e
0	0	0	0	0	0	0	0
1 a	0	0	0	0	0	0	0
2 b	0	0	0	0	0	0	0
3 c	0	0	0	0	$\swarrow 2$	1	0
4 x	0	2	2	$\swarrow 2$	$\nwarrow 1$	1	0
5 d	0	1	1	1	1	$\swarrow 3$	2
6 e	0	0	0	0	0	2	$\swarrow 5$
7 x	0	2	2	2	1	1	4

Tabella 3.7: Allineamento locali ottimali.

Complessità computazionale

Il calcolo del valore di ognuno degli $(n+1)(m+1)$ elementi della tabella richiede al più l'esame di sei valori nella tabella, tre addizioni, e un calcolo del massimo. La ricostruzione di un singolo allineamento può essere fatto in un tempo dell'ordine $O(n+m)$.

Pertanto, *l'algoritmo della programmazione dinamica calcola un allineamento locale ottimale in un tempo dell'ordine $O(nm)$.*

Lo spazio (di memoria) richiesto sia dall'algoritmo globale che di quello locale è pure $O(nm)$.

Tale richiesta può essere proibitiva nel confronto di sequenze lunghe di DNA. Vi è, comunque, una modifica dell'algoritmo della programmazione dinamica che calcola un allineamento ottimale con una complessità nello spazio dell'ordine $O(n+m)$ (e sempre $O(nm)$ nel tempo). La ricostruzione di un allineamento può essere fatta con una complessità $O(n+m)$ nello spazio e $O(nm)$ nel tempo con una procedura di tipo *divide and conquer* (cfr. [826], [550]).

Osservazione 3.2 *Le idee ora sviluppate possono essere generalizzate a diverse altre situazioni, pure interessanti dal punto di vista biologico. Nel paragrafo successivo prenderemo in considerazione lo studio dell'allineamento di sequenze multiple. Un'altra generalizzazione importante riguarda gli allineamenti ottimali con gaps. Ricordiamo che un gap in un allineamento di S e T è una sottostringa massimale di S' o di T' consistente solo di spazi (cfr. Definizione 3.3).*

Vi sono diverse applicazioni nelle quali non si desidera una penalizzazione proporzionale alla lunghezza di un gap. Ad esempio, le mutazioni che causano inserzione o cancellazione di sottostringhe di grande lunghezza possono essere considerate un singolo evento evolutivo. Un altro esempio è il cDNA (complementary DNA) matching. Per un approfondimento si veda ad esempio [807]. ■

3.2.5 Allineamento di più sequenze

Vi sono diverse motivazioni biologiche per studiare l'allineamento di più sequenze (*multiple sequence alignment*).³²

³²Multiple string (sequence) alignment is a difficult problem of great value in computational biology, where it is central to two related tasks: finding highly conserved subregions or embedded patterns of a set of biological sequences (strings of DNA, RNA or amino acids); and inferring the evolutionary history of a set of taxa from their associated biological sequences. In the first case, a conserved pattern may be so dissimilar or dispersed in the strings that it cannot be detected by statistical tests when just two strings of the set are aligned, but the pattern becomes clear and compelling when many strings are simultaneously aligned ([502]).

Rappresentazione di famiglie di proteine Una motivazione importante per studiare la similarità tra più stringhe è il fatto che i database per le proteine sono spesso organizzati per famiglie di proteine. Una famiglia di proteine (*protein family*) è una collezione di proteine con una struttura (ossia una configurazione tridimensionale) simile, una funzione simile, oppure una storia evolutiva simile.

Quando si è ottenuta la sequenza di una nuova proteina, il passaggio successivo consiste nell'esaminare a quale famiglia appartiene, in quanto questo suggerisce ipotesi per la sua struttura, la sua funzione o la sua storia evolutiva. La nuova proteina potrebbe non essere particolarmente simile ad una particolare proteina nel database, ma condividere una significativa similarità con l'insieme dei membri di una famiglia di proteine. Un modo di procedere consiste, allora, nel costruire una rappresentazione per ogni famiglia di proteine, per esempio un buon 'multiple sequence alignment' di tutti i suoi membri. In questo modo, quando si ottiene la sequenza di una nuova proteina, è sufficiente confrontarla con la rappresentazione di ogni famiglia.

Come si è visto nella sezione precedente, il problema della previsione della struttura tridimensionale di una proteina, e quindi della sua funzione, a partire dalla sequenza degli aminoacidi è un problema estremamente complicato. La 'multiple sequence comparison', evidenziando le similarità, può essere in definitiva un importante aiuto alla sua risoluzione.

Sequenze ripetitive nel DNA Nell'analisi del DNA, una motivazione per cercare un allineamento per più sequenze è lo studio delle sequenze ripetitive (*repetitive sequence*). Vi sono sequenze di DNA che sono ripetute, spesso senza una chiara comprensione della funzione, molte volte attraverso il genoma. Le ripetizioni sono generalmente non esatte, ma differiscono tra loro per un numero piccolo di inserzioni, cancellazioni e sostituzioni. Si ritiene che il 60% del genoma umano possa essere attribuito a sequenze ripetitive senza una nota funzione biologica (cfr. [625]).³³

In tale contesto, l'allineamento per più sequenze può essere utile per analizzare le similarità e le differenze tra i vari elementi di una famiglia di ripetizioni.

Formulazione del problema 'multiple string alignment'

Precisiamo il problema.

Definizione 3.9 *Date le stringhe S_1, S_2, \dots, S_k , un allineamento multiplo globale (multiple global alignment) trasforma le stringhe assegnate nelle stringhe S'_1, S'_2, \dots, S'_k , che possono contenere spazi e sono tali che*

1. $|S'_1| = |S'_2| = \dots = |S'_k|$
2. la rimozione degli spazi da S'_i ritorna S_i , per $1 \leq i \leq k$.

³³Le famiglie di sequenze ripetute di DNA di lunghezza tra 100 e 500 bp che sono disseminate nel genoma sono chiamate SINES (short interspersed repeats). Le sequenze più lunghe (diversi kb) sono note come LINES (long interspersed repeats). Le sequenze *Alu* sono particolari sequenze SINES (≈ 300 bp) che ricorrono approssimativamente un milione di volte nel genoma umano. In effetti, la maggior parte dei frammenti di lunghezza 20 kb di DNA umano contiene una sequenza *Alu* (cfr. [1063]).

Si tratta ora di assegnare un *valore* a tale allineamento. Nel caso di allineamento di una coppia di sequenze, si è semplicemente sommato il punteggio di similarità (similarity score) dei corrispondenti caratteri. Nel caso di più sequenze, si possono definire vari metodi di punteggio, e la questione di quale possa essere la scelta migliore è ancora aperta. Nel seguito, a scopo illustrativo, fisseremo l'attenzione su una scelta particolare, chiamata 'somma delle coppie' (*sum-of-pairs*).

Per il seguito, la funzione scoring σ che abbiamo considerato in precedenza e che assegna più alti valori agli allineamenti migliori e più bassi a quelli peggiori, viene sostituita da una funzione $\delta(x, y)$ che misura la *distanza* tra i due caratteri x e y . In questo modo si assegnano valori tanto più alti quanto più distanti sono le stringhe e nel caso di due stringhe si cerca di *minimizzare* la quantità

$$\sum_{i=1}^l \delta(S'[i], T'[i])$$

ove $l = |S'| = |T'|$.

Definizione 3.10 *Il valore della somma di coppie (sum-of-pairs (SP) value) per un allineamento globale multiplo \mathcal{A} di k stringhe è la somma dei valori di tutti gli $\binom{k}{2}$ allineamenti a coppie indotti da \mathcal{A} .*

Esempio 3.3 Consideriamo il seguente allineamento

$$\begin{array}{cccccc} a & c & - & c & d & b & - \\ - & c & - & a & d & b & d \\ a & - & b & c & d & a & d \end{array}$$

Usando la funzione distanza $\delta(x, x) = 0$, e $\delta(x, y) = 1$ per $x \neq y$, tale allineamento ha un valore sum-of-pairs $3 + 5 + 4 = 12$. ■

Definizione 3.11 *Un allineamento SP (globale) ottimale (optimal SP global alignment) di k stringhe assegnate S_1, S_2, \dots, S_k è un allineamento che ha il minimo valore sum-of pairs per tali k stringhe.*

Calcolo di un allineamento multiplo ottimale mediante la programmazione dinamica

Date k stringhe, ognuna di lunghezza n , esiste una generalizzazione dell'algoritmo della programmazione dinamica esaminato in precedenza per trovare un allineamento SP ottimale. Anziché una tabella bidimensionale, è necessaria una tabella a k dimensioni, che ha quindi $(n+1)^k$ elementi.

Senza entrare nei dettagli dell'algoritmo, osserviamo che ogni elemento dipende da $2^k - 1$ elementi adiacenti, corrispondenti alle possibilità per l'ultimo match nell'allineamento ottimale: ognuno dei 2^k sottoinsiemi delle k stringhe potrebbero partecipare in tale match, eccetto il sottoinsieme vuoto.

Dal momento che ciascuno degli $(n+1)^k$ elementi possono essere calcolati in un tempo proporzionale a 2^k , la complessità computazionale (in tempo) è $O((2n)^k)$. Se, ad esempio, $n \approx 350$ (come tipicamente per le proteine), il metodo è praticabile solo per piccoli valori di k , diciamo 3 o 4, mentre le tipiche famiglie di proteine hanno centinaia di elementi. Pertanto,

l'algoritmo, in questa forma, non risulta utilizzabile per le applicazioni analizzate all'inizio del paragrafo.

Per essere praticamente utilizzabile, un algoritmo dovrebbe avere una complessità di tipo polinomiale sia in n che in k . Ma l'esistenza di un tale algoritmo per il problema che stiamo considerando è improbabile, in quanto è stato dimostrato il seguente risultato (cfr. [1125]).

Teorema 3.1 *Il problema della determinazione di un allineamento SP ottimale è NP-completo.*

Per un'introduzione alla nozione di problema NP-completo rinviamo al Capitolo 1, nota 22 e alla bibliografia ivi citata.

Vi sono diversi modi per affrontare un problema NP-completo. Nel Capitolo 1 abbiamo esaminato alcuni approcci 'euristici': simulated annealing, algoritmi genetici, DNA computers, ecc.

Nel paragrafo successivo esamineremo, per il problema dell'allineamento multiplo, un algoritmo 'approssimato' con il quale è possibile calcolare una soluzione 'subottimale' con stime dell'errore.

Un algoritmo approssimato per il calcolo di un allineamento multiplo

In questo paragrafo esaminiamo un algoritmo con complessità computazionale (in tempo) di tipo polinomiale, con il quale si possono ottenere allineamenti multipli i cui valori SP sono minori di due volte quello delle soluzioni ottimali. Tale algoritmo, chiamato *Center Star Alignment Algorithm*, è stato introdotto da Gusfield [502]. Sebbene il fattore 2 possa sembrare inaccettabile in determinate applicazioni, il risultato serve ad illustrare il significato di un algoritmo di approssimazione.³⁴

Per il seguito, si supponrà che la funzione distanza verifichi le seguenti ipotesi

1. $\delta(x, x) = 0$, per tutti i caratteri x ;
2. è soddisfatta la disuguaglianza triangolare: $\delta(x, z) \leq \delta(x, y) + \delta(y, z)$, per tutti i caratteri x, y e z .³⁵

Definizione 3.12 *Per due stringhe assegnate S e T , indichiamo con $D(S, T)$ il valore dell'allineamento ottimale (globale) tra le stringhe S e T (corrispondente al minimo della distanza).*

Algoritmo Rinviano a [502] per maggiori dettagli (e per la motivazione del nome dato all'algoritmo), l'algoritmo procede come segue.

Dato un insieme \mathcal{X} di k stringhe, si incomincia a trovare $S_1 \in \mathcal{X}$ che minimizza

$$\sum_{S \in \mathcal{X} - \{S_1\}} D(S_1, S)$$

³⁴The error bound of two may at first seem too large to be of use, but the reader should remember that the bound is a *worst case guarantee* and the actual deviation from optimal for any particular set of strings can be expected to be much less ([502]).

³⁵Può essere opportuno ricordare che non tutte le distanze utilizzate in biologia verificano la disuguaglianza triangolare.

Il risultato può essere ottenuto applicando l'algoritmo di programmazione dinamica introdotto nel paragrafo 3.2.2 a ciascuna delle $\binom{k}{2}$ coppie di stringhe in \mathcal{X} .

Chiamiamo con S_2, \dots, S_k le rimanenti stringhe in \mathcal{X} e aggiungiamo tali stringhe, una alla volta, ad un allineamento multiplo che inizialmente contiene solo S_1 nel modo seguente.

Supponiamo che S_1, S_2, \dots, S_{i-1} siano già allineate come $S'_1, S'_2, \dots, S'_{i-1}$. Per aggiungere S_i , si esegue l'algoritmo di programmazione dinamica su S'_1 e S_i per ottenere S''_1 e S'_i . Si aggiustano S'_2, \dots, S'_{i-1} aggiungendo spazi a quelle colonne dove spazi furono aggiunti per ottenere S''_1 da S'_1 . Si sostituisce S'_1 con S''_1 .

Si può dimostrare facilmente che la complessità computazionale (nel tempo) dell'algoritmo, per un insieme di k stringhe, ognuna di lunghezza al più n , è $O(k^2 n^2)$.

Basta osservare che ognuno dei $\binom{k}{2}$ valori $D(S, T)$ richiesti per calcolare S_1 può essere calcolato in un tempo $O(n^2)$, in modo che il tempo totale per questa parte dell'algoritmo è $O(\binom{k}{2} n^2) = O(k^2 n^2)$. Dopo l'aggiunta delle stringhe S_i alla stringa dell'allineamento multiplo, la lunghezza di S'_i è al più in , e quindi il tempo richiesto per aggiungere tutte le n stringhe alla stringa dell'allineamento multiplo è

$$\sum_{i=1}^{k-1} O((in) \cdot n) = O(k^2 n^2)$$

Analisi dell'errore

Se M è l'allineamento prodotto dall'algoritmo precedente e $d(i, j)$ è la distanza indotta dall'allineamento sulla coppia (S_i, S_j) , poniamo

$$v(M) = \sum_{i=1}^k \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k d(i, j)$$

Osserviamo che $v(M)$ è esattamente due volte l'SP score di M , dal momento che ogni coppia di stringhe è contata due volte.

Allora $d(1, l) = D(S_1, S_l)$ per tutti gli l , in quanto l'algoritmo ha utilizzato un allineamento ottimale di S'_1 e S_l e $D(S'_1, S_l) = D(S_1, S_l)$ (poiché $\delta(-, -) = 0$). Se l'algoritmo aggiunge successivamente spazi ad ambedue le stringhe S'_1 e S'_l , lo effettua nella stessa colonna.

Sia ora M^* l'allineamento ottimale, $d^*(i, j)$ la distanza indotta da M^* sulla coppia (S_i, S_j) , e

$$v(M^*) = \sum_{i=1}^k \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k d^*(i, j)$$

Si può allora dimostrare (cfr. [502]) il seguente risultato

$$\boxed{\frac{v(M)}{v(M^*)} \leq \frac{2(k-1)}{k} < 2}$$

Ossia l'algoritmo approssimato produce un allineamento con un valore SP minore di due volte quello dell'allineamento ottimale.

Per valori piccoli di k , l'approssimazione è significativamente migliore del fattore 2. Ad esempio, per $k = 3$ il limite garantito è 1.33 e per $k = 6$ (una dimensione considerata troppo elevata per una soluzione esatta efficiente con stringhe di lunghezza 200) il limite è ancora 1.66.

Osservazione 3.3 *Nell'algoritmo Center Star discusso nel presente paragrafo si cerca di allineare la stringa scelta S_1 (il center) con le stringhe non allineate. Comunque, in alcune applicazioni potrebbero esistere alcune stringhe molto 'vicine' tra loro a formare dei 'clusters'. In questi casi potrebbe essere vantaggioso allineare dapprima le stringhe nello stesso cluster e quindi fondere (merge) i clusters di stringhe.*

Vi sono diverse varianti basate su tale idea (chiamati anche metodi iterative pairwise alignment). Ad esempio, si sceglie una delle stringhe non allineate più vicina ad una qualunque stringa allineata e la si allinea con il gruppo già precedentemente allineato. Il metodo che ne risulta è simile all'algoritmo minimum spanning tree nella teoria dei grafi (cfr. ad esempio [272], [242]). ■

3.2.6 Identificazione di regioni funzionali in sequenze biologiche

In questo paragrafo iniziamo lo studio della identificazione di regioni funzionali in una sequenza biologica. In maniera schematica, il problema può riguardare l'identificazione di regioni funzionali di lunghezza relativamente ampia, come ad esempio i geni, ma anche regioni più piccole, i cosiddetti siti.

Più precisamente un sito (*site*) è una sequenza corta, che contiene un segnale riconoscibile da un determinato enzima. Tra le applicazioni, segnaliamo: l'origine della replicazione (ove inizia la catalizzazione dell'enzima DNA polimerasi (DNA polymerase)), i siti di inizio e fine della trascrizione (transcription), i siti dei ribosomi (ribosome binding sites) nelle cellule procariote), i promotori (regioni del DNA alle quali la RNA polimerasi si lega per iniziare la trascrizione (transcription)).

I siti da identificare possono essere noti oppure non noti. Incominceremo ad esaminare la prima situazione, tenendo presente che in ogni caso i siti possono presentarsi nelle varie zone della sequenza in forma non identica, ma variare leggermente la loro configurazione. E' questo aspetto a rendere più complicato, e più interessante, il problema. Per il seguito, per brevità, useremo il termine *instance* per indicare la presenza del sito in una determinata zona della sequenza, e sempre per brevità indicheremo con il termine *residuo* i singoli elementi di una sequenza (tale indicazione è appropriata quando la sequenza è una proteina, mentre nel caso del DNA corrisponde più propriamente ad una singola base nella sequenza dei nucleotidi).

Test per i siti

Supponiamo di avere un'ampia raccolta \mathcal{A} di siti di lunghezza n , e un'ampia raccolta \mathcal{B} di non siti di lunghezza n . Data una nuova sequenza $s = s_1s_2 \cdots s_n$, il problema è quello di 'stabilire se s è un sito oppure un non sito'.

Una risposta adeguata a tale questione permetterebbe, ad esempio, lo screening di un intero genoma, mediante un test su ogni sequenza di lunghezza n .

Il problema può essere formulato in termini di calcolo delle probabilità nel seguente modo.

Supponiamo che i residui nella sequenza siano codificati in un alfabeto di lunghezza c (ad esempio, $c = 4$ per i nucleotidi e $c = 20$ per le proteine).

Sia $t = t_1t_2 \cdots t_n$ scelto in maniera random (con distribuzione uniforme) in \mathcal{A} .

Per $0 \leq r \leq c$ e $0 \leq j \leq n$ poniamo

$$A_{r,j} = \Pr(t_j = r \mid t \in \mathcal{A})$$

ossia, $A_{r,j}$ è la probabilità che il residuo j -mo di t valga r , quando t è scelto in maniera random da \mathcal{A} .

La matrice \mathbf{A} è chiamata matrice di profilo (*profile*).

Supponendo che i residui in due qualunque posizioni siano tra loro non correlati (ipotesi di indipendenza, cfr. per una introduzione al calcolo delle probabilità, ad esempio [242])³⁶, si ha

$$\begin{aligned} \Pr(t = r_1 r_2 \cdots r_n \mid t \text{ è un sito}) &= \Pr(t_1 = r_1 \& \cdots \& t_n = r_n \mid t \text{ è un sito}) \\ &= \prod_{j=1}^n \Pr(t_j = r_j \mid t \text{ è un sito}) \\ &= \prod_{j=1}^n A_{r_j,j} \end{aligned} \quad (3.5)$$

In maniera analoga si costruisce una matrice di profilo \mathbf{B} dalla raccolta \mathcal{B} dei non siti.

Ritorniamo ora alla questione di vedere se una assegnata sequenza s è da ritenere un sito o un non sito. Utilizzando le due matrici di profilo introduciamo il seguente rapporto di verosimiglianza (*likelihood ratio*).

Definizione 3.13 *Data la sequenza $s = s_1 s_2 \cdots s_n$, la likelihood ratio, indicata con $LR(\mathbf{A}, \mathbf{B}, s)$ è definita dal rapporto*

$$\frac{\Pr(t = s \mid t \text{ è un sito})}{\Pr(t = s \mid t \text{ è un non sito})} = \frac{\prod_{j=1}^n A_{s_j,j}}{\prod_{j=1}^n B_{s_j,j}} = \prod_{j=1}^n \frac{A_{s_j,j}}{B_{s_j,j}}$$

Per testare una stringa s , si confronta allora $LR(\mathbf{A}, \mathbf{B}, s)$ con una ‘soglia assegnata’ L e si ‘dichiara’ s un sito se

$$\boxed{LR(\mathbf{A}, \mathbf{B}, s) \geq L}$$

Più precisamente, per questioni numeriche si preferisce considerare il logaritmo della likelihood ratio. Si ha quindi

Definizione 3.14 *Data la sequenza $s = s_1 s_2 \cdots s_n$, la log likelihood ratio, indicata con $LLR(\mathbf{A}, \mathbf{B}, s)$ è definita da*

$$\log_2 LR(\mathbf{A}, \mathbf{B}, s) = \log_2 \prod_{j=1}^n \frac{A_{s_j,j}}{B_{s_j,j}} = \sum_{j=1}^n \log_2 \frac{A_{s_j,j}}{B_{s_j,j}}$$

e il test diventa

$$\boxed{LLR(\mathbf{A}, \mathbf{B}, s) \geq \log_2 L}$$

³⁶L’ipotesi di indipendenza non è sempre realistica, ma può essere giustificata in qualche circostanza, e comunque è ‘utile’ per mantenere la ‘semplicità’ del modello.

Nelle applicazioni, si costruisce la solitamente la matrice ‘scoring’ \mathbf{W} di elementi $W_{r,j} = \log_2 \frac{A_{r,j}}{B_{r,j}}$, che è un esempio particolare di una matrice peso (*weight matrix*) \mathbf{W} che assegna un punteggio (score) ad ogni sequenza $s = s_1 s_2 \cdots s_n$ attraverso la formula $\sum_{j=1}^n W_{s_j,j}$.

Nell'utilizzo della log likelihood ratio una questione importante riguarda il *contenuto informativo* di una data matrice \mathbf{W} per distinguere tra siti e non siti. Se le distribuzioni per i siti e i non siti fossero identiche, ogni elemento nella matrice peso dovrebbe essere 0, e essa sarebbe completamente non informativa.

Il problema può essere formalizzato nel seguente modo.

Considerato lo spazio campione (sample space) \mathcal{S} costituito dall'insieme di tutte le sequenze di lunghezza n , la matrice di profilo \mathbf{A} , e analogamente la matrice \mathbf{B} , induce su \mathcal{S} una distribuzione di probabilità in corrispondenza all'equazione (3.5).

Definizione 3.15 *Siano P e Q due distribuzioni di probabilità sullo stesso spazio campione \mathcal{S} . L'entropia relativa (relative entropy, o ‘information content’, ‘Kullback-Leibler measure’) di P rispetto a Q , indicata con $D_b(P\|Q)$, è definita come segue*

$$D_b(P\|Q) = \sum_{s \in \mathcal{S}} P(s) \log_b \frac{P(s)}{Q(s)}$$

Per convenzione si pone $P(s) \log_b \frac{P(s)}{Q(s)} = 0$ se $P(s) = 0$, in accordo con il risultato $\lim_{x \rightarrow 0} x \log x = 0$.

In altre parole, la $D_b(P\|Q)$ è una media ponderata della log likelihood ratio con pesi $P(s)$.

Ricordando che il valore atteso (*expected value*) di una funzione $f(s)$ rispetto ad una distribuzione di probabilità P su uno spazio campione \mathcal{S} è

$$E(f(s)) = \sum_{s \in \mathcal{S}} P(s) f(s)$$

si ha che la relative entropy è il valore atteso di $LLR(P, Q, s)$, quando s è scelto a caso in accordo alla distribuzione $P(s)$. Ossia, è il valore atteso del punteggio log likelihood di un sito scelto a caso.

Si può dimostrare facilmente il seguente risultato.

Teorema 3.2 *Per ogni coppia di distribuzioni di probabilità P e Q sullo stesso spazio campione \mathcal{S} si ha $D_b(P\|Q) \geq 0$, con uguaglianza se e solo se P e Q sono identiche.*

In generale, l'entropia relativa misura quanto sono differenti le distribuzioni P e Q , e pertanto tale entropia è una misura del contenuto informativo del test log likelihood ratio.

Segnaliamo anche un'interessante relazione tra le matrici dei pesi log likelihood e l'energia di legame (*binding energy*) che è una misura dell'affinità tra due molecole (cfr. ad esempio [1090] per un approfondimento).

Quando lo spazio campione è costituito da sequenze della stessa lunghezza n e si assume l'indipendenza stocastica delle n posizioni, è facile dimostrare che l'entropia relativa soddisfa all'uguaglianza

$$D_b(P\|Q) = \sum_{j=1}^n D_b(P_j\|Q_j)$$

ove P_j e Q_j sono le distribuzioni che P e Q impongono rispettivamente sulla j -ma posizione.

Quando $b = 2$, l'entropia relativa è misurata in ‘bits’, ed è il caso più usuale.

Ricerca di instances di un sito incognito

La raccolta \mathcal{A} di siti noti *non* è assegnata, ma si desidera trovare sequenze che siano ‘significativamente’ simili tra loro senza una qualsiasi conoscenza *a priori* di come tali sequenze appaiano. In maniera più precisa, dato un insieme di sequenze biologiche, si tratta di trovare instances di un sito corto che si presenta più spesso di quanto ci si aspetterebbe se dipendesse dal caso, con nessuna conoscenza *a priori* di tale sito.

Si può mostrare che dal punto di vista computazionale il problema è equivalente ad avere come input k sequenze e un intero n e come output una sottostringa di lunghezza n da ognuna delle sequenze in input, in modo che la ‘relative entropy’ risultante sia massima. Il problema, noto come *relative entropy site selection problem* è computazionalmente intrattabile, in quanto è NP-complete (cfr. [14]).

Per un algoritmo approssimato di tipo ‘greedy’ (un algoritmo che ad ogni passo esegue la scelta locale migliore) si veda [544], e per un differente approccio cfr. [696] (metodo basato sul ‘Gibbs sampling’) e [64] (metodo ‘expectation maximization’).

Conclusione

Come già anticipato, lo scopo di questo paragrafo non era quello di fornire una panoramica, anche ridotta, delle varie problematiche relative allo studio delle sequenze biologiche, quanto piuttosto di esemplificare la natura dei problemi e delle idee utilizzate, e segnalare alcuni importanti problemi aperti. Per i numerosi altri aspetti interessanti del settore, rinviamo alla bibliografia citata.

Come conclusione, riprendiamo da [685] alcune considerazioni.

Since the advent of deoxyribonucleic acid (DNA) sequencing technologies in the late 1970s, the amount of data about the protein and DNA sequence of humans and other organisms has been growing at an exponential rate. It is estimated that by the turn of the century there will be terabytes of such biosequences information, including DNA sequences of entire human chromosomes. Databases of these sequences will contain a wealth of information about the nature of life at the molecular level if we can decipher their meaning.

... If the primary sequences of two proteins are similar, then it reasonable to conjecture that they perform the same function.

... Similarity of DNA sequences is a clue to common evolutionary origin. If two proteins in two organisms evolved from a common precursor, one will generally find highly similar segments, reflecting strongly conserved critical regions.

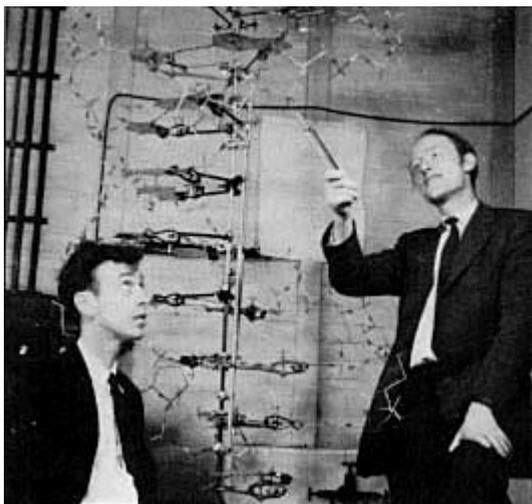
... While progress is continually being made on existing problems in sequence comparison, new problems continue to arise. A fundamental issue is the definition of similarity. ... A fundamental change in the optimization criterion for alignment creates a new set of algorithmic problems. ... Speeding up database searches is very important. Are there other effective ways to parallelize such searches or to exploit preprocessing of the databases, such an index?

... biologists compare objects other than sequences. For example, the partial sequence information of a restriction map can be viewed as a string on which one has placed a

large number of beads of, say, eight colors, at various positions along the string. Given two such maps, are they similar?

There are still fundamental questions as to what the measure of similarity should be and how to design efficient algorithm for each. There also been work on comparing phylogenetic trees and chromosome staining patterns.

Indubitably the list will continue to grow.



We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest. . . . This structure has two helical chains each coiled round the same axis, . . . Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. . . . We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 \AA . The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 \AA .

Figura 3.17: Molecular Structure of Nucleid Acids. J.D. Watson, F.H.C. Crick *Nature*, April 25, pp. 738–739, 1953.

3.3 Avvolgimento della doppia elica: geometria, topologia e meccanica del DNA

Ricordiamo (cfr. anche Capitolo 1) che nel modello di Crick e Watson il DNA viene descritto come costituito da una coppia di eliche (sugar-phosphate backbones) che si avvolgono intorno ad un'asse lineare comune.

Comunque, la reale struttura del DNA in una cellula è tipicamente più complessa: l'asse della doppia elica può assumere nello spazio praticamente una qualunque configurazione.³⁷

³⁷ [1063] *The structure of DNA is dynamic. The Watson-Crick double helix can be bent, kinked and unwound. It can also adopt different helical forms. X-ray analyses of crystals of DNA oligomers have provided insight into these conformational properties.*

. . . The elix can be smoothly bent into an arc or it can be supercoiled with rather little change in local structure. This ease of deformation is biologically important because it enables circular DNA to be formed and allows DNA to be wrapped around proteins. The compacting of DNA to fit into a much smaller volume depends on its deformability. If DNA were constrained to be linear, it would non fit into a cell. DNA can also be kinked—that is, bent at discrete sites. Kinking can be induced by specific base sequences, such as a run of at least four adenine residues, or by the binding of a protein. . . .

Our understanding of the conformation of DNA is enriched by concepts drawn from topology, a branch of mathematics dealing with structural properties that are unchanged by deformations such as stretching and bending.

Già nel 1960 si è scoperto che molte molecole del DNA possono essere chiuse, ossia che l'asse e i filamenti sono curve chiuse³⁸; in tali casi il DNA è chiamato circolare (*closed circular*) o semplicemente chiuso (*closed*) (cfr. Figure 1.30, 3.18).

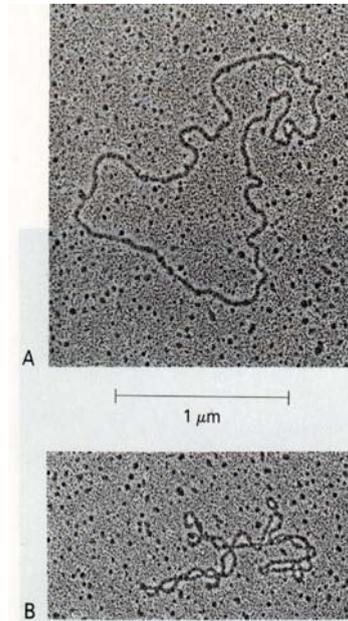


Figura 3.18: Immagine al microscopio elettronico di una molecola di DNA dai mitocondri: (A) ‘relaxed circular form’; (B) ‘supercoiled circular form’ [1063].

Questo paragrafo, tratto sostanzialmente da [1150], è dedicato allo studio mediante gli strumenti della geometria, della topologia e dell’energetica di *closed supercoiled DNA*.³⁹

Il supercoiling è importante per una grande varietà di processi biologici. Ne elenchiamo alcuni, rinviando ad esempio a [1063] per una più ampia discussione.

Ad esempio, esso è un modo per immagazzinare energia libera, utilizzata nei processi di replicazione (replication) e trascrizione (transcription) che richiedono la separazione dei due filamenti di DNA. Allora, il supercoiling aiuta gli enzimi *polymerases*, *helicases* e altre proteine ad ‘allontanare’ i due filamenti della doppia elica di DNA, permettendo l’accesso all’informazione genetica memorizzata nella sequenza.

Il supercoiling promuove anche una varietà di alterazioni strutturali che portano allo svolgimento (*unwinding*) del DNA. Inoltre, negli organismi aiuta l’‘impacchettamento’ (packaging) cellulare del DNA in strutture chiamate nucleosomi (nucleosomes), nei quali il DNA è avvolto intorno proteine chiamate istoni (histones).

Pertanto, comprendere il supercoiled DNA è essenziale per capire diversi importanti processi. Dal punto di vista sperimentale si possono utilizzare differenti tecniche, quali, ad esempio,

³⁸Una curva chiusa è una curva di lunghezza finita con ‘estremo iniziale’ e ‘estremo finale’ coincidenti.

³⁹*Supercoiled*: letteralmente, ‘superavvolto’, come mostrato in Figura 3.18; trattandosi, comunque, di una terminologia ormai standard, nel seguito utilizzeremo per esso, e per altri termini, la denominazione in inglese.

Il supercoiling può essere una conseguenza dell’avvolgimento (*wind*) del DNA attorno alle proteine, oppure può risultare da vincoli topologici noti come *under-or overwinding*, nel qual caso l’asse del DNA assume una forma particolare (*interwound* o *plectonemic form*).

quelle basate sulla sedimentazione, la gel elettroforesi, il microscopio elettronico, la diffrazione ai raggi X, ecc. I modelli matematici rimangono, comunque, uno strumento indispensabile per descrivere e interpretare i dati raccolti mediante tali tecniche.

3.3.1 Geometria e topologia del DNA: linking, twisting, e writhing

Per studiare il supercoiling nel DNA, introduciamo un modello semplificato del DNA. Con riferimento alla Figura 3.19, la ‘linear form’ del DNA è modellizzata da una coppia di eliche cilindriche, \mathbf{C} e \mathbf{W} , che rappresentano gli scheletri (backbones) che si avvolgono attorno ad un cilindro finito il cui asse centrale \mathbf{A} è una linea retta. In tale rappresentazione il DNA ha uno ‘starting point’ ed un ‘endpoint’.

Il ‘relaxed closed circular’ DNA è modellizzato curvando il cilindro per formare una superficie chiusa di forma toroidale in modo che l’asse \mathbf{A} è una curva piana chiusa e le parti terminali delle curve \mathbf{C} e \mathbf{W} sono pure congiunte tra di loro (cfr. Figura 3.19b).

Infine, il ‘closed supercoiled’ DNA può essere modellizzato avvolgendo più volte (supercoiling) la superficie toroidale (cfr. Figura 3.19c).

Per caratterizzare il supercoiling è utile introdurre le seguenti quantità matematiche: il *linking* (legame), lo *writhing* (contorcimento) e il *twisting* (avvitamento). Con esse è possibile misurare l’interwinding (il reciproco avvolgimento) dei backbones dei filamenti e il compattamento (compacting) del DNA all’interno di un volume relativamente piccolo.

linking number Il linking number è una quantità matematica associata con due curve chiuse orientate. Essa è invariante rispetto alle distorsioni delle due curve, purché non vi siano rotture. Per un closed DNA il linking number è quello delle due curve \mathbf{C} e \mathbf{W} . Tale numero può essere quindi cambiato solo da una rottura di uno o di ambedue i filamenti nel DNA. Si assumerà che i due filamenti siano orientati in maniera parallela.⁴⁰ Dal momento che ogni backbone può essere deformato nella curva asse \mathbf{A} senza passare l’uno attraverso all’altro, il linking number di un closed DNA è anche il linking number di \mathbf{C} o \mathbf{W} con l’asse centrale \mathbf{A} . Pertanto, è possibile limitarsi alla descrizione del linking number di un DNA in termini del linking number di \mathbf{C} con \mathbf{A} .

Per definire il linking number, la tecnica più semplice consiste nell’usare il cosiddetto *metodo della proiezione modificata*. La coppia di curve \mathbf{A} e \mathbf{B} , quando viste dall’alto da un punto assegnato distante dalle due curve, appaiono come proiettate su un piano perpendicolare alla linea di osservazione, salvo che la relativa sovrapposizione di segmenti che si incrociano (crossing) è chiaramente visibile. Una visione di questo tipo fornisce una proiezione modificata della coppia di curve.

Ad ogni crossing è assegnato il valore $+1$ o -1 seguendo la convenzione dei segni descritta in Figura 3.20. Il linking number delle curve \mathbf{A} e \mathbf{C} , indicato con $Lk(\mathbf{A}, \mathbf{C})$, o semplicemente Lk , è ottenuto sommando tutti i valori associati con la proiezione assegnata e dividendo per 2 (cfr. Figura 3.21 per alcuni esempi illustrativi).

E’ importante osservare che il linking number di una coppia di curve *non* dipende dalla proiezione o dal punto di osservazione della coppia, ossia la somma totale dei valori assegnati ai crossing corrispondenti ad una qualunque proiezione è sempre la stessa.

⁴⁰Tale ipotesi non è consistente con la polarità di legame (cfr. [1063]), ma è utile per semplificare la descrizione matematica.

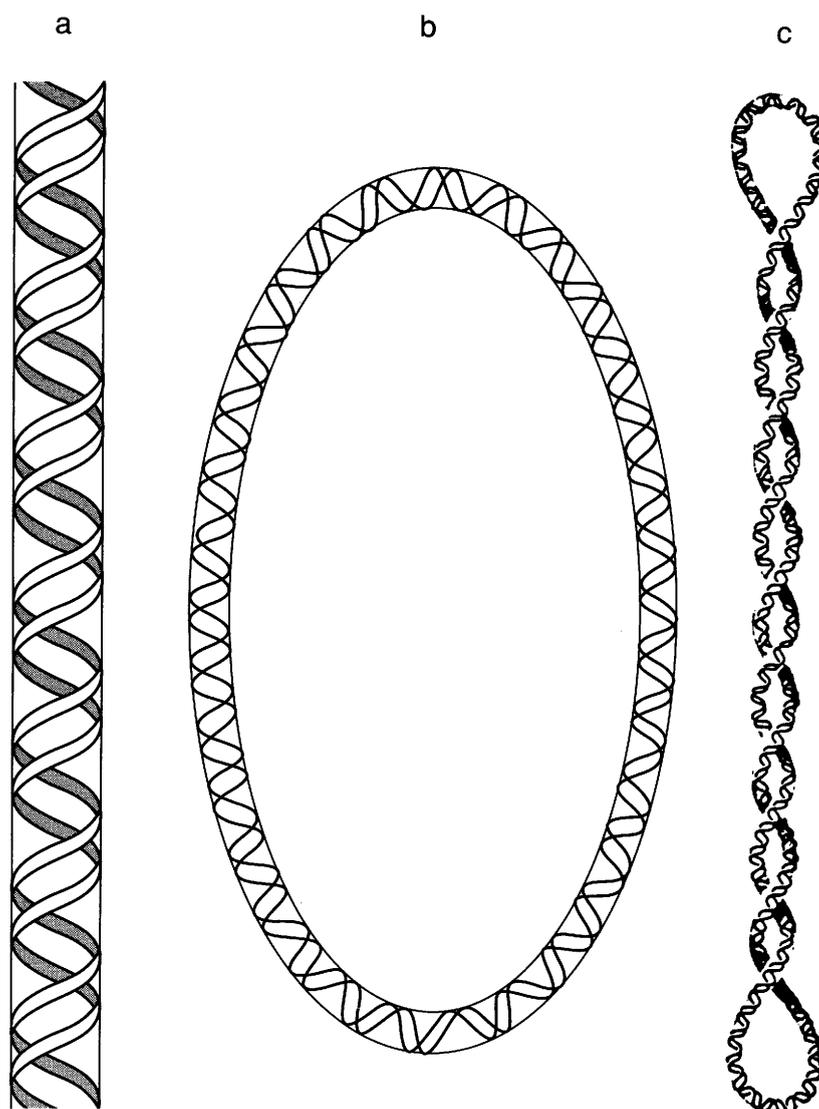


Figura 3.19: (a) La 'linear form' del modello doppia elica del DNA. (b) La 'relaxed closed circular form' del DNA. (c) La 'plectonemically interwound form' del supercoiled closed DNA.

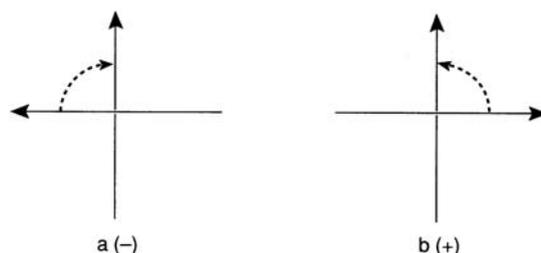


Figura 3.20: Convenzione del segno per il ‘crossing’ di due curve in una proiezione modificata. Le frecce indicano l’orientamento delle due curve. Per determinare il segno del crossing, la freccia in alto è ruotata di un angolo minore di 180° sulla freccia in basso. Se la rotazione richiesta è in senso orario come in (a), si assegna al crossing il segno $(-)$. Altrimenti, se la rotazione è antioraria come in (b) viene assegnato il segno $(+)$.

Per un closed DNA l’indice Lk può essere molto grande. Per avere un’idea, per una molecola di DNA relaxed circular del virus della scimmia SV40, che ha approssimativamente 5250 bp (base pair), Lk è circa 500, e per il batteriofago λ di circa 48510 bp, Lk è circa 4620.

Il linking number del DNA, sebbene una quantità topologica, può essere decomposta in due quantità geometriche: il writhe Wr e il twist Tw , che possono essere utilizzati per descrivere il supercoiling.

Il linking number è una misura dei crossings da un qualunque punto di osservazione. Tali crossings possono essere divisi in due categorie: i crossings distanti, che si verificano perché l’asse del DNA è visto ‘to cross itself’, e i crossings locali, che avvengono a causa dell’avvolgimento elicoidale (helical winding) della curva backbone intorno all’asse. I crossing distanti sono misurati dal writhe, e i crossing locali dal twist.

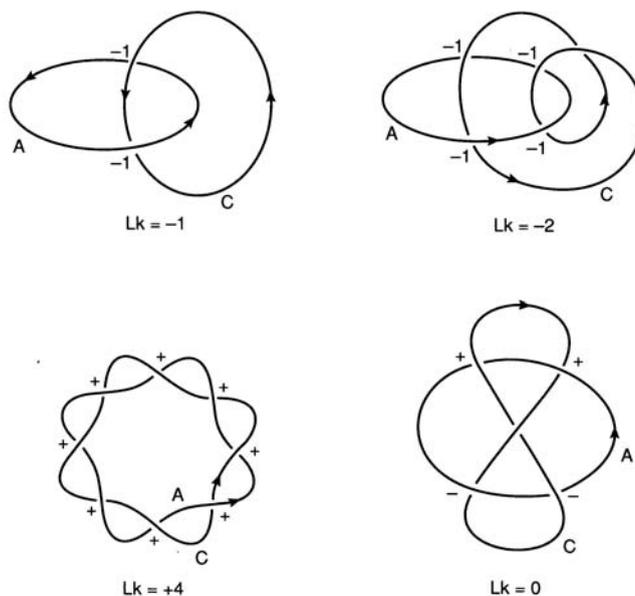


Figura 3.21: Esempi di coppie di curve con diversi linking numbers.

Writhe Il writhe può essere definito in maniera analoga al linking number. Esso è una proprietà di una singola curva, dell'asse centrale \mathbf{A} . In ogni proiezione modificata della singola curva \mathbf{A} vi sarà un certo numero di crossings. A ciascuno di tali crossings è assegnato un valore ± 1 come nel caso del linking number. Il 'projected writhing number' è ottenuto dalla somma totale di tali valori. A differenza del linking number, il projected writhe può cambiare in dipendenza dal punto di osservazione (cfr. Figura 3.22).

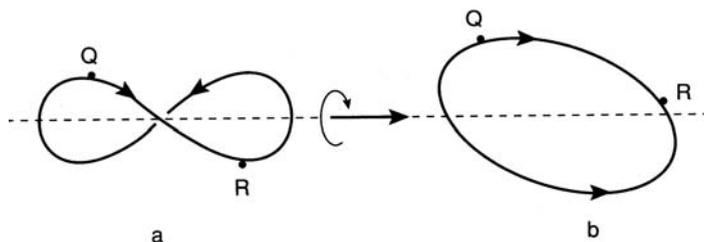


Figura 3.22: Illustrazione della dipendenza del projected writhing number dalla proiezione. L'asse dello stesso closed DNA (non giacente su un piano) è mostrato in due differenti proiezioni ottenute ruotando la molecola intorno alla linea tratteggiata. I punti Q e R sull'asse aiutano a comprendere l'illustrazione. Il projected writhing number in (a) è -1 e in (b) è 0 .

Il *writhing number* Wr è definito come la media su tutti i punti di osservazione possibili del projected writhing number.

Se due segmenti distanti di un'asse DNA sono portati molto vicini tra di loro, allora questa loro vicinanza contribuisce approssimativamente ± 1 al writhing number, in quanto da quasi tutti i punti di osservazione questa vicinanza è vista come un crossing. Se l'asse DNA giace su un piano e non presenta degli intrecci ('self-crossings'), allora Wr deve essere uguale a zero, in quanto da tutti i punti di osservazione (eccetto lungo il piano stesso) non vi saranno crossings. Se il DNA giace su un piano, salvo che per piccoli segmenti ove la curva si intreccia, allora il writhe è il totale dei ± 1 assegnati ai self-crossings. Esempi di assi DNA molto attorcigliati (tightly coiled) sono rappresentati in Figura 3.23, con i corrispondenti writhing numbers approssimati. E' interessante osservare che il valore assoluto del writhe può essere utilizzato come una 'misura' di 'compattezza della curva'

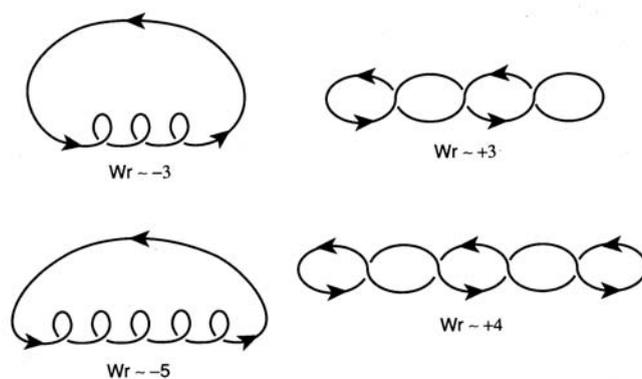


Figura 3.23: Esempi di curve chiuse con differenti writhing numbers.

Un fatto importante riguardante il writhe di una curva nello spazio è che se la curva passa ‘attraverso se stessa’, al momento del ‘self-passage’ il writhe cambia di ± 2 . Il risultato è illustrato in Figura 3.24. L’orientamento della curva asse non è importante perché il writhe è invariante rispetto all’orientamento. Questa osservazione permette di scegliere l’orientamento della curva asse \mathbf{A} consistente con l’orientamento del backbone del filamento.

Twist Per closed DNA il twist si riferisce all’avvitamento (twist) di una delle due curve backbone, ad esempio \mathbf{C} , attorno all’asse \mathbf{A} . Per definire il twist, che sarà indicato con $Tw(\mathbf{C}, \mathbf{A})$, o semplicemente Tw , è necessaria la definizione di un opportuno vettore (cfr. [1146]).

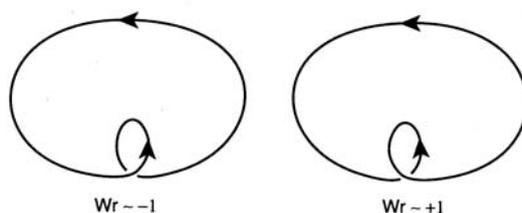


Figura 3.24: Il writhing number di curve con una spira (coil). La prima curva ha un writhing number ≈ -1 , mentre la seconda $\approx +1$. Una curva può essere ottenuta dall’altra mediante un self-passage al punto di crossing, che cambia il writhing number di $+2$ o -2 .

Con riferimento alla Figura 3.25, un piano ortogonale all’asse \mathbf{A} del DNA interseca l’asse nel punto \mathbf{a} e la curva backbone \mathbf{C} nel punto \mathbf{c} . Si indica con \mathbf{v}_{ac} il vettore unitario lungo la retta che congiunge il punto \mathbf{a} al punto \mathbf{c} . Allora, procedendo lungo il DNA, dal momento che la curva backbone \mathbf{C} ruota attorno all’asse \mathbf{A} , il vettore \mathbf{v}_{ac} ruota attorno all’asse, o più precisamente attorno a \mathbf{T} , il vettore unitario tangente alla curva \mathbf{A} . *Il twist è, in un certo senso, una misura di questa rotazione.*

Indichiamo con $d\mathbf{v}_{ac}$ la variazione infinitesima del vettore \mathbf{v}_{ac} corrispondente ad una variazione infinitesima del punto \mathbf{a} lungo l’asse \mathbf{A} . Il vettore $d\mathbf{v}_{ac}$ ha una componente tangente all’asse ed una componente perpendicolare all’asse.

Il twist è allora la ‘somma’ delle componenti perpendicolari del vettore $d\mathbf{v}_{ac}$ quando il punto \mathbf{a} si muove lungo tutto il DNA, ossia più precisamente corrisponde al valore del seguente integrale di linea

$$Tw = \frac{1}{2\pi} \int_{\mathbf{A}} d\mathbf{v}_{ac} \cdot \mathbf{T} \times \mathbf{v}_{ac}$$

Quando \mathbf{A} è un segmento di retta od una curva su un piano, $d\mathbf{v}_{ac}$ è sempre perpendicolare alla curva \mathbf{A} , e quindi in questi casi Tw si riduce al numero di volte che \mathbf{v}_{ac} gira intorno all’asse. Esempi sono mostrati in Figura 3.26.

Inoltre, se l’asse DNA è su un piano ed è anche chiusa, Tw deve essere necessariamente un intero, in quanto il vettore iniziale \mathbf{v}_{ac} e il vettore finale \mathbf{v}_{ac} sono gli stessi.

Tw non è usualmente il numero di volte che \mathbf{C} ruota attorno ad \mathbf{A} se l’asse è ‘supercoiled’. In Figura 3.26 è rappresentato un esempio nel quale \mathbf{A} stessa è un’elica e \mathbf{C} una ‘superelica’ che si avvolge intorno ad \mathbf{A} . In questo caso, il twist è il numero di volte che \mathbf{C} si avvolge intorno ad \mathbf{A} più un termine, $n \sin \gamma$, che dipende dalla geometria dell’elica \mathbf{A} . Inoltre, in molti casi ove il DNA è chiuso e supercoiled, il twist non è un intero (cfr. [1146]).

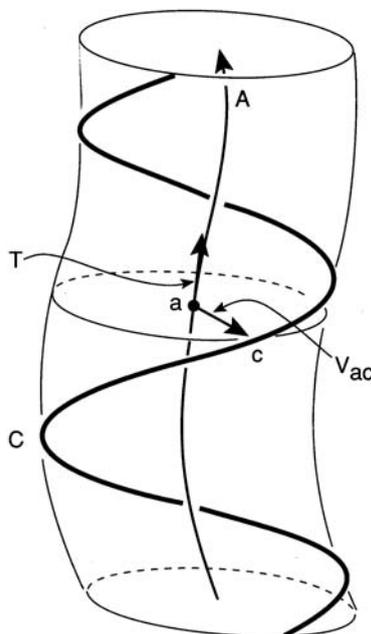


Figura 3.25: Cross-section di DNA. Il piano perpendicolare all'asse \mathbf{A} del DNA interseca l'asse nel punto \mathbf{a} e interseca la curva backbone \mathbf{C} nel punto \mathbf{c} . Il vettore unitario lungo la retta che congiunge \mathbf{a} a \mathbf{c} è indicato con \mathbf{v}_{ac} . Osserviamo che come il piano di intersezione si muove lungo il DNA, il vettore \mathbf{v}_{ac} ruota attorno al vettore unitario \mathbf{T} tangente alla curva \mathbf{A} .

I numeri: *linking*, *writhe* e *twist* di un closed DNA soddisfano alla seguente importante relazione (cfr. [1147])

$$\boxed{Lk = Tw + Wr} \quad (3.6)$$

Allora, per un filamento chiuso di DNA con linking number costante ogni cambiamento in Wr deve essere compensato da un cambiamento, uguale in valore assoluto ma opposto di segno, in Tw .⁴¹

3.3.2 Applicazioni e estensioni

I risultati precedenti sono stati estesi (cfr. [1149]) al caso (più realistico dal punto di vista biologico) in cui gli assi del DNA sono supposti vincolati a giacere su una *superficie* (superficie di una proteina). In particolare, estendendo opportunamente la nozione di linking number, si ottiene mediante le tecniche della *topologia differenziale* un risultato del tipo (3.6).

⁴¹ *This interchange is most easily seen by taking a rubber band or some simple elastic ribbon-like material that has two edges and while holding it fixed with one hand, twisting it with the other. After some time, much of the twisting will be seen to introduce writhing of the axis of the elastic material. The linking number of the two edges will stay the same because no breaks occur in the twisting. Because the model is held fixed by one hand, the twisting must be compensated by writhing. Though more complicated to explain, it is the same phenomenon that accounts for the supercoiling of most heavily used telephone cords. The constant twisting of the cord is eventually compensated by writhing ([1150]).*

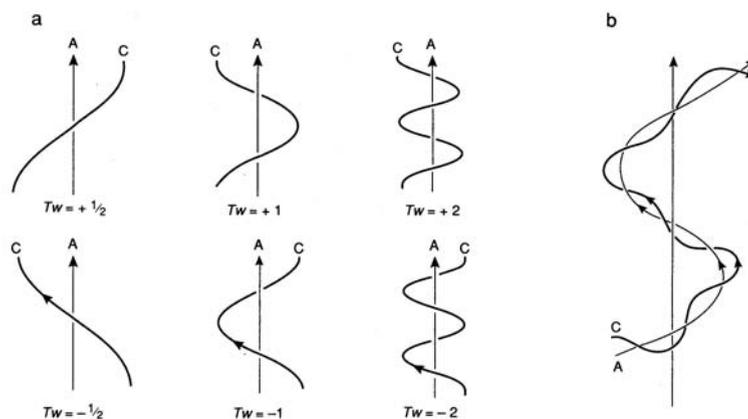


Figura 3.26: Esempi di coppie di curve C e A con valori differenti di twist. (a) Esempi nei quali l'asse A è un segmento di retta e il twist è il numero di volte che C si avvolge intorno a A , essendo positivo per un avvolgimento right-handed e negativo per un avvolgimento left-handed. (b) Un esempio nel quale l'asse A è un'elica che si avvolge intorno ad un'asse lineare e la curva C è un superelica che si avvolge intorno ad A . In questo caso il twist di C intorno ad A è il numero di volte che C (in questo caso approssimativamente 3.5) più $n \sin \gamma$, ove n è il numero di volte che A si avvolge intorno all'asse lineare e γ è l'angolo di inclinazione (pitch angle) dell'elica A . Nell'esempio n è approssimativamente 1.5 e γ è approssimativamente 40° . Pertanto, $Tw \approx 4.46$.

L'importanza *biologica* di tale relazione è che *tutte e tre le quantità interessate dalla relazione sono misurabili sperimentalmente* (electrophoresis, X-ray diffraction, digestion). Allora, avendo determinato due di esse, si può calcolare l'altra e confrontarla con il dato sperimentale.

Un classico esempio che illustra l'interesse del risultato è rappresentato dallo studio dei minicromosomi (*minichromosomes*, una struttura che consiste di un closed DNA legato ad una serie di 'core nucleosomes'). Tale struttura permette la compattazione di un DNA estremamente lungo in un piccolo volume. La comprensione di tali strutture è essenziale per la conoscenza di come il DNA è 'impacchettato' in una cellula.

Per una descrizione dettagliata di tale applicazione e per altre importanti applicazioni, quali ad esempio lo studio del meccanismo degli enzimi che facilitano la replicazione e la trascrizione, rinviamo a [685], [276], [797].

Come commento riassuntivo e sulle prospettive future, riportiamo da [774] le seguenti considerazioni.

"Differential geometry is the branch of mathematics that applies the methods of differential calculus to study the differential invariants of manifolds. Topology is the mathematical study of shape. It defines and quantizes properties of space that remain invariant under deformation. These two fields have been used extensively to characterize many of the basic physical and chemical properties of DNA.

... From the time that closed circular DNA was discovered, it has been clear that such DNA exhibits both physical and chemical properties that differ in fundamental ways from these of related linear (or open circular) DNA. Using differential geometry, both molecular biologists and mathematicians have been able to explain many of the properties of these molecules from two basic characteristics of the linking number: first, that it is invariant under deformations; and second, that it is the sum of the two

geometric quantities, twist and writhe. Among the major applications are:

- a. the explanation for and extent of supercoiling in a variety of closed DNAs;*
- b. the analysis of the enzymes that change the topology of a DNA chain;*
- c. the estimation of the extent of winding in nucleosomes;*
- d. the determination of the free energy associated with supercoiling;*
- e. the quantitative analysis of the binding of proteins and of small ligands to DNA;*
- f. the determination of the helical repeat of DNA in solution and DNA wrapped on protein surfaces;*
- g. the determination of the average structure of supercoiled DNA in solution.*

Topology, and in particular knot and link theory of closed space curves, has been used extensively to elucidate additional interwinding of closed DNA caused by catenation of two closed duplexes or knotting of a single duplex. In particular, the recent developments in polynomial invariants for links and knots have been used to describe the structure of DNA and to characterize the action of recombinases.

... In the area of DNA structure, several subareas are particularly amenable to mathematical analysis: (1) A complete analysis of the packaging of DNA in chromatin. Only the first order coiling into core nucleosomes is understood. By far the largest compaction of DNA comes from higher order folding. (2) Presentation of the topological invariants that describe the structure of DNA and its enzymatic transformations. The goal is to be able to predict the structure of interstate or products from enzymatic mechanisms and in turn to predict mechanisms from structure. (3) An analysis of the reciprocal interaction between secondary and higher order structures. This includes the phenomena of bending, looping, and phasing.

This work has implications for both biology and mathematics. Mathematics will be impacted in both topology and geometry. Renewed interest in the study of imbedding invariants for graphs has occurred because of the enumeration and classification topoisomers; the study of random knots has been used to study macromolecules in dilute solution, and tangle calculus and Dehn surgery theory have been used in the study of DNA enzyme mechanisms.

In the study of kinetoplast DNA, topology and theory of interacting particles have been brought together in a unique way. Finally, in the study of DNA-protein interactions, theorems from differential geometry and differential topology have been recast in different frameworks to solve helical periodicity problems. The determination of the configuration of closed circular DNA brings together the fields of geometry and topology and non-linear partial differential equations, or topology and Monte Carlo techniques. These will involve extensive use of computational techniques including the creation of new codes to use non-linear partial differential equations to solve elasticity problems for closed circular rods."

Cependant, il est assez naturel d'admettre que
l'essence du vieillissement est l'évolution locale
des tissus vers un état local plus stable.

René Thom

Ce que j'aime dans les mathématiques appliquées,
c'est qu'elles ont pour ambition de donner du monde des systèmes
une représentation qui permette de comprendre et d'agir.

J.L. Lions

Capitolo 4

Sistemi di controllo in biologia

Questo capitolo fornisce un'introduzione elementare alla teoria matematica del controllo ottimo (*optimal control theory, dynamic optimization*). Tale teoria, che affonda le proprie radici nel *calcolo delle variazioni* (minimizzazione di funzionali), è, da tempo, alla base di tecnologie importanti e ben note nel campo dell'ingegneria.¹

Più recenti, invece, sono le sue applicazioni nel campo della biologia.² In maniera sommaria, i contributi principali della teoria riguardano l'interpretazione del comportamento dei sistemi

¹*Dynamic optimization had its origins in the calculus of variations in the seventeenth century (Pierre de Fermat (1601–1665), Isaac Newton (1642–1727), Johannes Bernoulli (1667–1748), and his brother Jacob). The calculus of variations was developed further in the eighteenth century by Euler (Leonard, 1707–1783) and Lagrange (Jean Louis, 1736–1813) and in the nineteenth century by Legendre (Adrien-Marie, 1752–1833), Jacobi (Karl Gustav Jacob, 1804–1851), Hamilton (William Rowan, 1805–1865), and Weierstrass (Karl Wilhelm Theodor, 1815–1897). In the early twentieth century, Bolza (Oskar, 1857–1942) and Bliss (Gilbert A. 1876–1951) put the final touches of rigor on the subject. In 1957, Bellman gave a new view of Hamilton-Jacobi theory that he called dynamic programming, essentially a nonlinear feedback control scheme. McShane (1939) and Pontryagin (1962) extended the calculus of variations to handle control variable inequality constraints, the latter enunciating his elegant maximum principle. The truly enabling element for use of optimal control theory was the digital computer that became available commercially in the 1950s. In the late 1950s and early 1960s, Lawden, Leitmann, Miele, and Breakwell demonstrated possible uses of the calculus of variations in optimizing aerospace flight paths using shooting algorithms, while Kelley and Bryson developed gradient algorithms that eliminated the inherent instability of shooting methods. Also in the early 1960s, Simon, Chang, Kalman, Bucy, Battin, Athans, and many others showed how to apply the calculus of variations to design optimal state feedback logic for linear dynamic systems using digital control. . . . Other important applications of optimal control methods are determining optimal aerodynamic shapes and optimal structural shapes ([160]).*

²*Control theory arose in two fields, biology and engineering. At the time when biologists were first beginning to formulate some of the concepts of control theory in a descriptive and qualitative manner, engineers already had made considerable progress in developing and applying quantitative methods. However, these two lines of development did not mingle until the 1940s. . . . During World War II the theory and practice of automatic control received a tremendous impetus from the necessity of designing and constructing automatic pilots, radar tracking systems, and automatic gun sighting and fire control systems. In general, before 1940, the design of control systems was an art involving trial and error. During the 1940s mathematical methods increased in number, and control engineering became an established branch of engineering. . . . A perusal of the literature reveals that the physiologist is using engineering methods for the analysis of physiological control problems. On the other, the engineer and mathematician are investigating adaptive control problems that are similar to the control problem encountered in biology ([357]).*

fisiologici che si autoregolano (*omeostasi*), la programmazione ottimale di terapie, il controllo della diffusione di malattie, il controllo ottimale delle risorse,

Alcune di queste applicazioni verranno illustrate nel seguito come esemplificazione dei risultati matematici.

Per un approfondimento dell'argomento si veda ad esempio [90], [160], [1154], [806], [703], [50], [750], [88], [948], [398], [70], [224], [148], [433], [1067], [644], [166], [983], [741], [337], [773], [1104], [876], [12].

4.1 Modelli introduttivi

I modelli che analizzeremo in questo paragrafo hanno la funzione di introdurre in maniera elementare il significato e la nomenclatura di base di un problema di controllo.

Esempio 4.1 (*Impiego ottimale di una risorsa*) Supponiamo che una risorsa assegnata possa essere ripartita in tempi successivi secondo due modi differenti di utilizzo, indicati simbolicamente con (I) e rispettivamente (II).

Si supponga inoltre che l'impiego della risorsa porti, da una parte ad una variazione (ad esempio una riduzione) della quantità di risorsa disponibile, e dall'altra ad un reddito.

In maniera schematica, il problema consiste nel *trovare ad ogni successivo passo la strategia di ripartizione della risorsa in modo da massimizzare il reddito relativo a tutto il tempo di impiego della risorsa*.

Per formulare il problema in termini matematici, indichiamo con $t = 0, 1, \dots, T$ i tempi successivi e con $x(t) \geq 0$ la quantità di risorsa disponibile al generico tempo t e che può essere ripartita per l'utilizzo nei due modi durante il periodo $(t, t + 1)$. La variabile $x(t)$ rappresenta la variabile di *stato*.

Indicando con $u(t)$ la quantità di risorsa da destinare all'utilizzo (I), si avrà

$$0 \leq u(t) \leq x(t)$$

La funzione $u(t)$ rappresenta la *decisione* (il *controllo*) da assumere al tempo t .

Nell'ipotesi di poter disporre di *tutta* la risorsa assegnata, per l'utilizzo (II) si ha allora a disposizione la quantità $x(t) - u(t)$.

Supponiamo, ora, che l'utilizzo della risorsa durante il generico periodo $(t, t + 1)$, $t = 0, 1, \dots, T - 1$ porti ad una variazione della quantità di risorsa $x(t)$. Ad esempio, per fissare le idee, supponiamo che l'utilizzo nel modo (I) comporti una riduzione della risorsa disponibile di un fattore 0.8 e nel modo (II) di un fattore 0.5.

La quantità di risorsa $x(t + 1)$ disponibile al tempo $t + 1$ è allora fornita dalla seguente relazione

$$x(t + 1) = 0.8 u(t) + 0.5 (x(t) - u(t)) = 0.5 x(t) + 0.3 u(t) \quad (4.1)$$

L'equazione (4.1) descrive l'evoluzione del sistema rappresentato dalla variabile $x(t)$ e viene chiamata *equazione di stato*.

Più in generale, l'equazione di stato per un sistema *discreto* (nel quale, come nell'esempio che stiamo esaminando, le variabili sono definite su un insieme finito o più in generale numerabile) è rappresentata da un'equazione alle differenze della forma

$$x(t + 1) = f(t, x(t), u(t)), \quad t = 0, 1, \dots \quad (4.2)$$

ove la funzione $f(t, x(t), u(t))$ definisce il *modello matematico* attraverso il quale viene simulato il sistema reale. Essa può essere una funzione *lineare*, come nell'esempio considerato, o più in generale una funzione *non lineare*; inoltre le variabili x e u possono essere vettori e allora la f è una funzione di più variabili e a valori vettoriali.

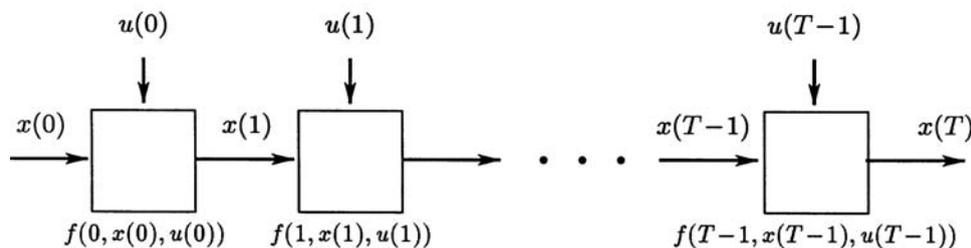


Figura 4.1: Flow chart di un processo a più stadi (multistage).

La Figura 4.1 fornisce una rappresentazione in forma di flusso (*flow chart*) di un generico processo a più stadi.

Ad ogni scelta fissata della successione dei controlli $u(t), t = 0, 1, \dots$ corrisponde una determinata successione di valori $x(t), t = 0, 1, \dots$, che viene chiamata la *traiettoria* del sistema corrispondente alla successione di controlli fissata.

Sottolineiamo che gli elementi della successione x dipendono oltre che dal tempo t anche dalla successione dei controlli u . In Tabella 4.1 sono riportate, come esemplificazione, le traiettorie corrispondenti ad alcune particolari scelte dei controlli $u(t)$.

Supponiamo ora che l'utilizzo della risorsa nell'intervallo di tempo $(t, t+1)$ dia origine ad un *reddito*, indicato con $J(t)$. Tale reddito dipende in generale dalla decisione $u(t)$ e dallo stato $x(t)$. Nell'esempio che stiamo considerando possiamo supporre, per fissare le idee, che l'impiego nel modo (I) dia un reddito 2, per unità di risorsa impiegata, e 3 nel modo (II). Si ha pertanto

$$J(t, x(t), u(t)) := 2u(t) + 3(x(t) - u(t)) = 3x(t) - u(t) \quad (4.3)$$

Il reddito totale $J(x, u)$ relativo all'intervallo di tempo $0, T-1$ è ottenuto *sommando* i redditi su ogni intervallo di tempo $(t, t+1)$; si ha cioè

$$J(x, u) := \sum_{t=0}^{T-1} J(t, x(t), u(t)) \quad (4.4)$$

Sottolineiamo che, fissato T , $J(x, u)$ è una funzione della sola variabile u , in quanto la x è definita dalla u attraverso le equazioni di stato.

Possiamo allora formulare il seguente problema di ottimizzazione.

Problema 4.1 *Si cerca una successione di decisioni $u^*(t), t = 0, \dots, T-1$ tale che, indicata con $x^*(t), t = 0, \dots, T-1$ la corrispondente traiettoria, si abbia*

$$J(x^*, u^*) = \max_{u \in \mathcal{U}} J(x, u) \iff J(x^*, u^*) \geq J(x, u) \quad \forall u \in \mathcal{U} \quad (4.5)$$

ove \mathcal{U} indica l'insieme dei controlli ammissibili.

Nell'esempio considerato l'insieme \mathcal{U} è definito dai vincoli $0 \leq u(t) \leq x(t)$, per ogni $t = 0, 1, \dots, T-1$.

La funzione da massimizzare (o minimizzare) $J(x, u)$ è detta *funzione obiettivo*, o *funzione costo*, e le funzioni u^*, x^* che soddisfano la condizione (4.5) sono dette rispettivamente *controllo ottimale* e *traiettoria ottimale*.

Una funzione obiettivo che può essere definita come somma (nel caso di sistemi discreti) e come integrale (nel caso di sistemi continui) di obiettivi locali, ossia definiti ad ogni passo t , è detta di tipo *additivo*.

In questo capitolo considereremo solo funzioni obiettivo di questo tipo.

	t	0	1	2	3	J
(1)	u	x(0)	0	0		5.6
	x	1	0.8	0.4	0.2	
	J(t)	2	2.4	1.2		
(2)	u	x(0)	x(1)	x(2)		4.88
	x	1	0.8	0.64	0.512	
	J(t)	2	1.6	1.28		
(3)	u	0	0	0		5.25
	x	1	0.5	0.25	0.125	
	J(t)	3	1.5	0.75		

Tabella 4.1: Traiettorie e relativi costi corrispondenti a differenti controlli in un modello multistage.

Per l'esempio che stiamo esaminando, si vede dalla Tabella 4.1 che in un processo a 3 stadi non sono ottimali le scelte consistenti nel ripartire ad ogni passo tutta la risorsa costantemente ad uno solo dei modi di impiego. Il motivo è da ricercare nel fatto che da una parte il modo (I) è quello che rende meno, mentre d'altra parte il modo (II) rende di più, ma consuma una parte maggiore di risorsa.

Si intuisce, quindi, che se il processo è sufficientemente lungo è necessario un compromesso. Ancora dalla tabella si vede che il controllo consistente nell'impiego al primo passo nel modo (I), che consuma meno, e successivamente nell'impiego (II), che rende di più, fornisce un reddito maggiore rispetto alle strategie precedenti.

Nel seguito mostreremo che effettivamente tale scelta è ottimale. Il risultato verrà ottenuto applicando due idee fondamentali per il trattamento dei problemi di controllo, la *programmazione dinamica* e il *principio del massimo*. In ambedue le procedure il problema di ottimizzazione globale, ossia relativo a tutto l'intervallo $(0, T - 1)$ del processo, viene ricondotto, in maniera differente, alla risoluzione di problemi di ottimizzazione locali, ossia relativi a ciascun intervallo $(t, t + 1)$.

Per terminare, consideriamo un semplice esempio di 'interesse finanziario' e che può essere considerato una 'versione continua' del problema precedente.

Un individuo che possiede al presente (tempo $t = 0$) una quantità di risorsa $x(0) = x_0$, desidera impiegare tale risorsa per T anni in maniera che, da una parte per $t = T$ tutta la risorsa sia consumata, ossia $x(T) = 0$, e dall'altra nell'intervallo di tempo $(0, T)$ sia massimizzata una fissata 'utility of consumption'.

Indicata con $u(t)$ la velocità di consumo (rate of consumption) della risorsa e con r il tasso di interesse relativo alla risorsa non ancora consumata, lo stato della risorsa può essere descritto dal seguente problema differenziale a valori iniziali

$$\frac{dx(t)}{dt} = r x(t) - u(t), \quad t > 0, \quad x(0) = x_0 \quad (4.6)$$

Per il controllo $u(t)$ si ha ovviamente il vincolo $u(t) \geq 0$, come pure per lo stato si ha $x(t) \geq 0$ (non si può consumare risorse che non si posseggono).

L'obiettivo può essere descritto dalla seguente funzione

$$J(u) := \int_0^T e^{-\rho t} h(u(t)) dt \quad (4.7)$$

ove ρ è la 'discount rate' e $h(u)$ è la funzione di 'utility of consumption', la cui determinazione è parte della formulazione del problema (una tipica scelta è, ad esempio, $h(u) = u^\gamma$ con $0 < \gamma < 1$).

Il problema consiste allora nella ricerca della funzione $u^*(t)$ che massimizza $J(u)$, con i vincoli (4.6), $u(t) \geq 0$, $x(t) \geq 0$ e

$$x(T) = 0 \quad (4.8)$$

■

Esempio 4.2 (*Problema di produzione-stoccaggio, production-inventory*) Supponiamo che una compagnia produca un determinato articolo per soddisfare una richiesta assegnata, e supponiamo che si voglia programmare il piano di produzione (schedule) su K periodi (anni, mesi, ...).

La domanda su ogni periodo può essere soddisfatta in base allo stoccaggio presente all'inizio di ciascun periodo e alla produzione effettuata durante il periodo.

La produzione massima durante ogni periodo è vincolata dalla capacità di produzione delle apparecchiature disponibili; sia b tale limite.

Assumiamo, inoltre, che il lavoro possa essere attivato o interrotto quando necessario. Comunque, per scoraggiare pesanti fluttuazioni di lavoro, si assume un costo proporzionale al quadrato della differenza nella forza di lavoro durante due successivi periodi.

Inoltre si ipotizza un costo proporzionale allo stoccaggio eseguito prima di passare da un periodo all'altro.

Il problema consiste nel trovare la forza di lavoro L_k (macchine, unità di lavoro, ...) e lo stoccaggio I_k durante i periodi $1, \dots, K$, ossia quanto si deve produrre e quanto si deve stoccare, in maniera da minimizzare il costo totale.

Si suppongono noti lo stoccaggio iniziale I_0 e la forza di produzione iniziale L_0 .

Si ha il seguente problema (controllo discreto)

$$\min \sum_{k=1}^K (c_1 u_k^2 + c_2 I_k) \quad (\text{costo})$$

con i vincoli

$$\begin{aligned} L_k &= L_{k-1} + u_k \\ I_k &= I_{k-1} + pL_{k-1} - d_k \\ 0 &\leq L_k \leq \frac{b}{p} \\ I_k &\geq 0 \quad k = 1, 2, \dots, K \end{aligned}$$

ove d_k è la domanda e p è il numero di articoli prodotti per ogni unità di lavoro per ogni periodo.

Se $u_k < 0$ significa che il lavoro è ridotto di una quantità $-u_k$. ■

Esempio 4.3 (*Sistema lineare e criterio quadratico*) Supponiamo che le variabili di stato di un processo siano rappresentate dalle funzioni a valori vettoriali $t \rightarrow \mathbf{x}(t) \in \mathbb{R}^n$, $n \geq 1$, e che le equazioni di stato siano date dal seguente problema a valori iniziali per un sistema di equazioni differenziali

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{x}(t)}{dt} = \mathbf{F}(t)\mathbf{x}(t) + \mathbf{G}(t)\mathbf{u}(t) & t \in (t_0, T) \\ \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 \end{cases} \quad (4.9)$$

ove $\mathbf{u}(t) \in \mathbb{R}^m$, $m \geq 1$ rappresenta il vettore dei controlli e t_0, T , rispettivamente il tempo iniziale e finale del processo, sono quantità fissate. Le matrici $\mathbf{F} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ e $\mathbf{G} \in \mathbb{R}^{n \times m}$ sono supposte indipendenti da \mathbf{x} e da \mathbf{u} e funzioni continue in t .

Consideriamo quindi una funzione obiettivo della seguente forma

$$J(\mathbf{x}, \mathbf{u}) := \int_{t_0}^T [(\mathbf{x}(s))^T \mathbf{Q}(s) \mathbf{x}(s) + (\mathbf{u}(s))^T \mathbf{R}(s) \mathbf{u}(s)] ds + \mathbf{x}^T(T) \mathbf{A} \mathbf{x}(T) \quad (4.10)$$

ove le matrici $\mathbf{Q}(t) \in \mathbb{R}^{n \times n}$, $\mathbf{R}(t) \in \mathbb{R}^{m \times m}$ sono supposte continue in t e simmetriche definite positive. Più in generale, la matrice \mathbf{Q} può essere una matrice semidefinita positiva, ossia tale che $\mathbf{x}(t)^T \mathbf{Q}(t) \mathbf{x}(t) \geq 0$ per ogni $\mathbf{x}(t)$. La matrice \mathbf{A} è simmetrica definita positiva.

Il problema della ricerca della funzione \mathbf{u}^* che minimizza il costo $J(\mathbf{x}, \mathbf{u})$ definito in (4.10), quando la dipendenza della variabile di stato \mathbf{x} dal controllo \mathbf{u} è data dal problema a valori iniziali (4.9), è noto come problema di controllo a *sistema lineare e criterio quadratico*.

Tale tipo di problema è ben noto nella letteratura, sia per le numerose applicazioni pratiche, sia anche, come vedremo nel seguito, per i significativi risultati teorici e numerici che per esso possono essere ottenuti.

Osservando che la definizione del funzionale (4.10) rappresenta un compromesso tra il costo della funzione di stato \mathbf{x} e il costo della variabile di controllo \mathbf{u} , si intuisce il suo interesse in tutti quei problemi in cui si vuole mantenere le variabili di stato ad un livello assegnato, senza un impiego eccessivo della variabile di controllo.

Per importanti applicazioni nell'ambito biomedico si veda ad esempio [1067] e per problemi di ingegneria [160]. ■

Esempio 4.4 (*Controllo in chemioterapia*) In maniera schematica, il problema consiste nella ricerca di un protocollo di assegnazione di un farmaco per ridurre dopo un tempo T una massa di tessuto neoplastico al di sotto di una soglia prestabilita, tenendo presente che la terapia può avere un effetto dannoso sui tessuti sani.³

Il problema può essere formulato come problema di controllo attraverso i seguenti passi.

1. Si costruisce un *modello matematico* che descrive l'effetto della terapia sulla dinamica cellulare del tessuto.

Questo comporta la *scelta* di un particolare modello di *accrescimento cellulare* e la traduzione in termini matematici dell'*efficacia* del farmaco sul tessuto.

2. Sulla base delle *osservazioni sperimentali* si stabiliscono i limiti di validità del modello.

3. Il *modello matematico* viene assunto come modello *rappresentativo* del modello reale, e diventa quindi il *sistema di stato* nel problema di controllo.

4. Si definisce l'obiettivo da raggiungere, costruendo un appropriato criterio J .

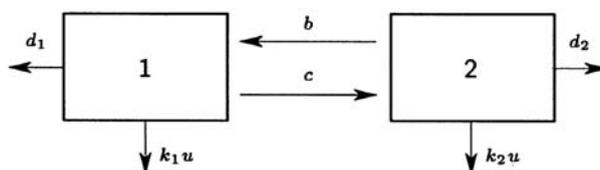


Figura 4.2: Accrescimento cellulare a due compartimenti: (1) cellule che proliferano; (2) cellule che non proliferano.

³A given drug protocol requires administration of a certain drug dosage at certain intervals of time. Because of toxicity and a variety of unpleasant side effects, the amount of each cytotoxic drug given to a patient and the spacing between successive dosage can vary (and usually does) from patient to patient. For a given patient that drug regimen which in some sense is the "best" or "optimal" is of considerable interest. The optimal solution to this problem requires that some performance criterion be satisfied; e.g., maximize the tumor cell kill while keeping the cumulative toxicity effects below some assigned level ([1065]).

Come esemplificazione dei passi precedenti, consideriamo il seguente modello.

Si parte dall'*ipotesi biologica* che l'efficacia del farmaco utilizzato possa dipendere dalle varie fasi del ciclo cellulare.

Per tenere conto di tale ipotesi sono necessari modelli di accrescimento del tessuto, nei quali venga considerata esplicitamente la posizione delle cellule nel ciclo cellulare.

Rinviando per un'ampia panoramica di modelli di questo tipo ad esempio a [242], [1065], [1067], [1066], [357] e [5], ci limiteremo a discutere il seguente modello, nel quale le cellule del tessuto neoplastico sono pensate suddivise in due sottopopolazioni: le cellule che *proliferano* e le cellule che si trovano nel *ciclo cellulare*.

Più precisamente, si suppone che il tessuto possa essere rappresentato dal modello a due compartimenti indicato nella Figura 4.2 (per un'introduzione ai modelli a compartimenti, si veda ad esempio [241]).

Indicato con $x_1(t)$, $x_2(t)$ il numero totale, al tempo t , delle cellule rispettivamente nel compartimento 1 e 2, la dinamica delle due popolazioni può essere descritta (cfr. [241]) dal seguente problema a valori iniziali

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \overbrace{a x_1}^{\text{crescita}} - \overbrace{k_1 u x_1}^{\text{terapia}} + \overbrace{b x_2}^{\text{flusso}} - \overbrace{c x_1}^{\text{flusso}} - \overbrace{d_1 x_1}^{\text{morte}}, & x_1(0) = x_{10} \\ \frac{dx_2}{dt} = \overbrace{c x_1}^{\text{flusso}} - \overbrace{b x_2}^{\text{flusso}} - \overbrace{k_2 u x_2}^{\text{terapia}} - \overbrace{d_2 x_2}^{\text{morte}}, & x_2(0) = x_{20} \end{cases} \quad (4.11)$$

ove la funzione $u(t)$ indica l'intensità della terapia e k_1 , k_2 sono i coefficienti di efficacia del farmaco sulle due popolazioni. L'assunzione di due coefficienti, possibilmente differenti, corrisponde all'ipotesi biologica che il farmaco possa agire in maniera differenziata sulle due popolazioni. Le quantità x_{10} , x_{20} rappresentano i valori iniziali (al tempo $t = 0$) delle due popolazioni.

I vari coefficienti a, b, c, \dots sono *parametri* da *identificare* in base ad opportuni *dati sperimentali*.

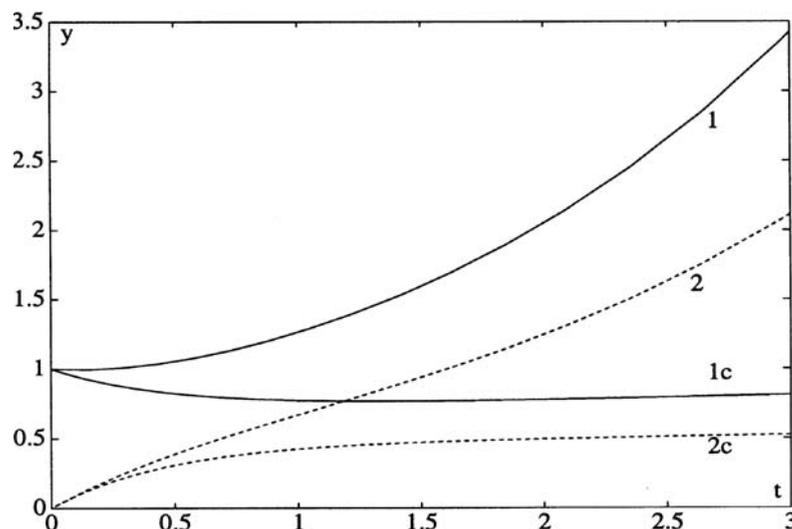


Figura 4.3: Le curve (1) e (2) rappresentano rispettivamente le popolazioni $x_1(t)$ e $x_2(t)$ quando l'effetto del farmaco è nullo. Le curve (1c) e (2c) rappresentano le popolazioni sotto l'effetto di un farmaco, supposto costante nel tempo. Nel modello si è assunto $k_1 > k_2$ e $a > d_1 + cd_2/(d_2 + b)$.

Il sistema (4.11) è un esempio di sistema *bilineare*, ossia lineare separatamente nelle due variabili $\mathbf{x} = [x_1, x_2]^T$ e u , ma quadratico nel complesso delle due variabili. I sistemi bilineari, insieme ai sistemi

lineari considerati nell'esempio precedente, costituiscono una classe importante di sistemi nella teoria dei controlli.

Nella Figura 4.3 è rappresentata, a solo scopo esemplificativo, la dinamica delle popolazioni $x_1(t)$, $x_2(t)$, sia in assenza di terapia (ossia, quando $u(t) \equiv 0$), che in presenza di una terapia. I coefficienti del sistema sono stati assunti in maniera che la popolazione totale in assenza di terapia cresca illimitatamente. Nel secondo caso l'intensità della terapia è supposta costante e i coefficienti di efficacia sono stati supposti diversi, con $k_1 > k_2$.

Assumendo il sistema (4.11) come sistema di stato, è possibile formulare il problema della terapia ottimale definendo opportunamente la funzione obiettivo.

Nella definizione dell'obiettivo occorre tenere presente dell'eventuale danno che il farmaco può arrecare ai tessuti sani. Indicando allora con x_{11} , x_{21} delle soglie di sicurezza per le popolazioni di cellule neoplastiche da raggiungere ad un tempo prefissato T , si può definire la funzione obiettivo $J(u)$ nel modo seguente

$$J(u) = |x_1(T) - x_{11}|^2 + |x_2(T) - x_{21}|^2 + \int_0^T (u(s))^T R(s) u(s) ds \quad (4.12)$$

ove R è una funzione positiva che *pesa* ad ogni tempo t il danno arrecato dal farmaco alle cellule sane; la funzione obiettivo è quindi di tipo quadratico.

In definitiva, il problema della terapia ottimale può essere formulato in termini matematici come il problema della ricerca della funzione di controllo $u(t)$ (≥ 0) che minimizza il funzionale (4.12), ove le variabili di stato $x_1(t)$, $x_2(t)$ dipendono da $u(t)$ attraverso il sistema di stato (4.11).

Naturalmente, la (4.12) non è la sola possibilità di definire l'obiettivo. Come ulteriore esempio interessante per il seguito (cfr. il successivo Esempio 4.23) segnaliamo la seguente alternativa. Dato il numero iniziale $x_1(0)$, $x_2(0)$ delle cellule, l'obiettivo della terapia è quello di ridurre nel tempo assegnato T il numero delle cellule a

$$x_1(T) = x_{11}; \quad x_2(T) = x_{21} \quad (4.13)$$

utilizzando la minima quantità di farmaco. Allora, la funzione obiettivo diventa

$$J(u) := \int_0^T u(s) ds \quad (4.14)$$

Rispetto alla formulazione precedente, ora si sono fissati i valori delle variabili di stato non solo all'istante iniziale $t = 0$, ma anche al tempo finale $t = T$. Il sistema di stato diventa quindi un problema ai limiti, anziché un problema a valori iniziali.

Osserviamo che per $u(t)$ fissata in maniera generica tale problema ai limiti può non avere soluzione, in quanto per un sistema di due equazioni differenziali del primo ordine la soluzione è generalmente individuata da due condizioni.

Si deve pertanto tenere presente che in un problema di controllo la funzione è un'ulteriore incognita. Quando un problema di controllo ha una soluzione ottimale u^* , significa che la corrispondente traiettoria $\mathbf{x}^*(t)$ porta il sistema dal valore iniziale $[x_{10}, x_{20}]$ al valore finale $[x_{11}, x_{21}]$. In questo caso si dice che il sistema è *controllabile*.

Nella terminologia della teoria dei controlli il punto finale $[x_{11}, x_{21}]$ è chiamato l'insieme bersaglio (*target set*).

Nella formulazione precedente (4.12), si è solo fissato il valore finale del tempo T , mentre i valori delle variabili $x_1(T)$, $x_2(T)$ sono a priori arbitrari. In questo caso, quindi, il target set è costituito dall'insieme dei valori $\{T, x_1, x_2\}$ al variare di x_1, x_2 .

Problemi di controllo analoghi a quello ora considerato si hanno in numerosi altri settori della biologia e della medicina; segnaliamo, in particolare, il problema di controllo ottimale del *diabete* (funzione di controllo = intensità di inoculazione di insulina); modelli di controllo ottimale di disturbi del sistema *endocrino* (in particolare della tiroide); problemi di controllo del *sistema circolatorio* (controllo della

ipertensione); modelli di controllo nel *sistema immunitario* (per un approfondimento si veda ad esempio [1067]).

Terminiamo l'esempio con un'analisi riguardante la possibilità di mantenere nel tempo la concentrazione $C(t)$ di un farmaco nel sangue ad un livello compreso tra due limitazioni, corrispondenti rispettivamente ad un livello inferiore C_L di efficacia del farmaco e ad un livello superiore C_H di sicurezza.

Supponendo che il farmaco venga amministrato in dosi C_0 ad intervalli di tempo di lunghezza fissata t_0 , il problema precedente può essere considerato come un particolare *problema di controllo*, nel quale le variabili di controllo sono le quantità C_0 e t_0 e l'obiettivo è il raggiungimento di una concentrazione del farmaco $C(t)$ che sia nel contempo sicura (cioè $\leq C_H$) ed efficace (cioè $\geq C_L$).

Più precisamente la funzione controllo $u(t)$ è rappresentata da impulsi nei successivi istanti $0, t_0, 2t_0, \dots$

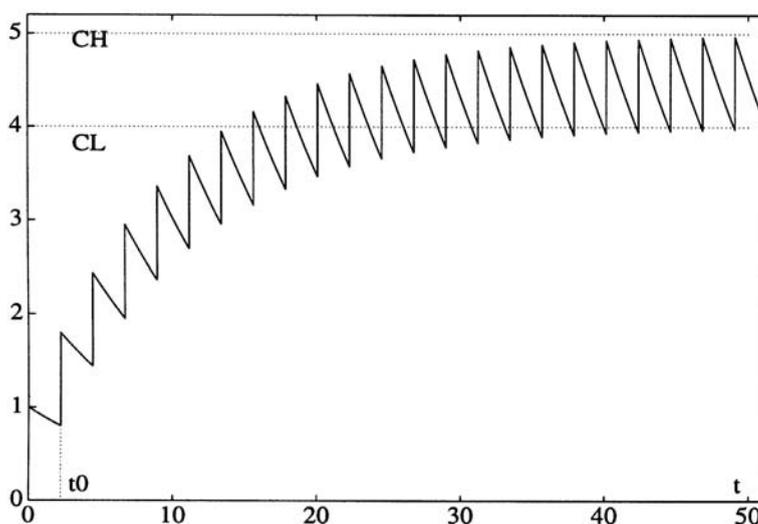


Figura 4.4: Concentrazione del farmaco negli intervalli successivi $[i t_0, (i + 1)t_0]$, $i = 0, 1, \dots$. Asintoticamente la concentrazione è compresa tra il livello di sicurezza C_H e il livello di efficacia C_L .

Faremo ora vedere brevemente che il problema di controllo ora formulato può essere risolto in maniera esplicita nelle seguenti ipotesi.

1. La diminuzione della concentrazione del farmaco nel sangue è proporzionale alla concentrazione.
2. La dose inoculata si diffonde in maniera sufficientemente rapida da poter assumere che la sua concentrazione nel sangue dopo la sua amministrazione sia immediatamente uguale C_0 .

Dalla prima ipotesi si ha il seguente semplice modello

$$\frac{dC(t)}{dt} = -k C(t) \quad (4.15)$$

ove la costante $k > 0$ è chiamata la *costante di eliminazione*.

Se con $C(0)$ indichiamo il valore della concentrazione all'istante iniziale $t = 0$, la soluzione dell'equazione (4.15) è, come noto, la funzione

$$C(t) = C(0)e^{-kt} \quad 0 \leq t < \infty \quad (4.16)$$

In base alla seconda ipotesi si ha $C(0) = C_0$ e al tempo $t = t_0$ la concentrazione assume il valore residuo R_1 dato da $C_0 e^{-kt_0}$.

Al tempo t_0 si somministra la seconda dose che innalza la concentrazione al valore $C_1 = R_1 + C_0$. Applicando la stessa procedura negli istanti successivi, si ottengono le seguenti relazioni ricorrenti

$$C_{i-1}e^{-kt_0} = R_i \quad i = 1, 2, \dots \quad (4.17)$$

$$R_i + C_0 = C_i \quad i = 1, 2, \dots \quad (4.18)$$

dalle quali si ha

$$C_i = C_0 + C_{i-1}e^{-kt_0} \quad i = 1, 2, \dots \quad (4.19)$$

Per induzione si può mostrare facilmente che per un generico intero n si ha

$$C_n = C_0(1 + e^{-kt_0} + e^{-2kt_0} + \dots + e^{-nkt_0}) = C_0 \left(\frac{1 - e^{-(n+1)kt_0}}{1 - e^{-kt_0}} \right) \quad (4.20)$$

Dalla (4.18) si ricava la relazione

$$R_n = C_0 \left(\frac{1 - e^{-nkt_0}}{1 - e^{-kt_0}} \right) e^{-kt_0} \quad (4.21)$$

Dalle equazioni (4.20), (4.21) si ricava che le successioni C_n e R_n sono crescenti; inoltre, prendendo il limite per $i \rightarrow \infty$ nell'uguaglianza (4.18), si ottiene

$$R + C_0 = C \quad \text{ove} \quad C = \frac{C_0}{1 - e^{-kt_0}}, \quad R = \frac{C_0 e^{-kt_0}}{1 - e^{-kt_0}} \quad (4.22)$$

Come anche mostra la Figura 4.4, la concentrazione $C(t)$ tende ad oscillare tra R e $C_0 + R$. Dal risultato ottenuto è immediato ricavare i valori di C_0 e di t_0 per i quali la concentrazione tende ad oscillare tra due valori assegnati C_L e C_H . Basta porre

$$C_0 + R = C_H, \quad R = C_L \Rightarrow C_0 = C_H - C_L$$

Dall'espressione di R in (4.22) si ha

$$C_L = \frac{(C_H - C_L)e^{-kt_0}}{1 - e^{-kt_0}} \Rightarrow e^{kt_0} = \frac{C_H}{C_L} \Rightarrow \boxed{t_0 = \frac{1}{k} \ln \frac{C_H}{C_L}}$$

Esempio 4.5 (*Sistema lineare e criterio di tempo minimo*) Quest'ultimo esempio introduttivo permette, tra l'altro, di completare la terminologia relativa ai problemi di controllo e di introdurre la classe importante dei problemi di controllo con *criterio di tempo minimo*. Ulteriori problemi di controllo verranno studiati nel seguito, dopo aver introdotto alcune tecniche risolutive.

Con riferimento alla Figura 4.5, un'automobile si muove dal punto O lungo la direzione d sotto l'effetto di un'accelerazione $\alpha(t)$ e di una decelerazione $\beta(t)$.



Figura 4.5: Problema di controllo con criterio di tempo minimo.

Per semplificare il modello, l'automobile è approssimata da un punto, il cui movimento è descritto dal seguente modello

$$\ddot{d}(t) = \alpha(t) + \beta(t)$$

ove $d(t)$ indica la distanza percorsa al tempo t . Scegliendo la *posizione* e la *velocità* come *variabili di stato*, ossia

$$x_1(t) := d(t); \quad x_2(t) := \dot{d}(t)$$

e ponendo

$$u_1(t) := \alpha(t); \quad u_2(t) := \beta(t)$$

si ha il seguente sistema di stato

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{A} \mathbf{x}(t) + \mathbf{G} \mathbf{u}(t) \quad (\text{sistema di stato}) \quad (4.23)$$

ove si è posto

$$\mathbf{x} := \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{u} := \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{A} := \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{G} := \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 1 & 1 \end{bmatrix}$$

Vincoli fisici Dopo aver scelto il modello matematico, il passo successivo consiste nel definire i vincoli fisici sulla funzione di stato e di controllo.

Supponendo che l'automobile parta da O al tempo t_0 con velocità nulla e che si fermi (quindi, ancora con velocità nulla) in e al tempo t_f , si hanno le seguenti *condizioni ai limiti*

$$\begin{cases} x_1(t_0) = 0 \\ x_2(t_0) = 0 \end{cases} \quad \text{condizioni iniziali} \quad \begin{cases} x_1(t_f) = e \\ x_2(t_f) = 0 \end{cases} \quad \text{condizioni finali} \quad (4.24)$$

Sottolineiamo una situazione caratteristica dei problemi di controllo e che abbiamo già rilevato nell'esempio precedente, ossia la possibilità di avere per il sistema differenziale di stato un numero di condizioni superiore a quello usualmente previsto dalla teoria relativa ai problemi ai limiti (in questo caso, quattro condizioni per un sistema del secondo ordine). In realtà, come abbiamo già osservato, nel problema di controllo si ha come ulteriore incognita la funzione $\mathbf{u}(t)$ e, per l'esempio che stiamo considerando, anche il tempo finale (chiamato anche *time horizon*) t_f .

Esiste, naturalmente, il problema dell'esistenza di funzioni $\mathbf{u}(t)$ e di valori t_f tali che il sistema di stato (4.23) sia risolubile. Questo tipo di problema, la cui risoluzione è preliminare alla formulazione del problema di controllo, è noto in letteratura come problema di *controllabilità* del sistema.

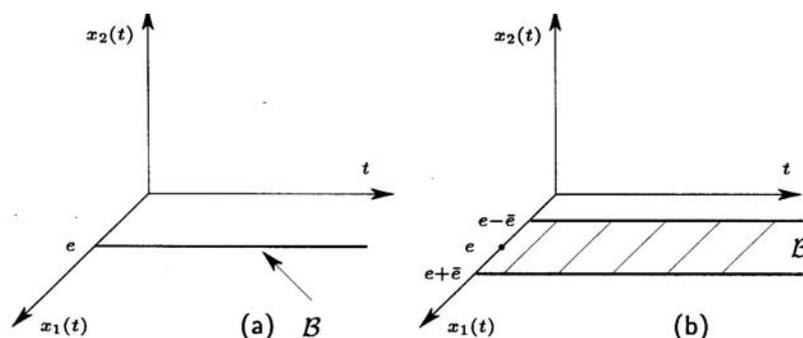


Figura 4.6: (a) target set per $x_1 = e$; (b) target set per $|x_1 - e| \leq \bar{\epsilon}$, $x_2 = 0$.

In aggiunta alle condizioni ai limiti (4.24), si può aggiungere il seguente vincolo

$$0 \leq x_2(t) \quad (4.25)$$

che equivale ad imporre che l'automobile non possa tornare indietro.

Per quanto riguarda la variabile di controllo possiamo imporre i seguenti vincoli

$$\begin{aligned} 0 &\leq u_1(t) \leq M_1 \\ -M_2 &\leq u_2(t) \leq 0 \end{aligned} \quad (4.26)$$

che traduce l'esistenza di una limitazione superiore M_1 alla capacità di accelerare, e analogamente di una limitazione inferiore $-M_2$ per la decelerazione.

Infine, possiamo tenere conto di *vincoli* che coinvolgono sia la variabile di stato che la variabile di controllo; si può, ad esempio, supporre che la macchina abbia un pieno B di benzina e che non vi siano stazioni di servizio. Poiché il consumo di benzina è proporzionale alla velocità e alla accelerazione, possiamo modellizzare il consumo di benzina nel seguente modo

$$\int_{t_0}^{t_f} [k_1 u_1(t) + k_2 x_2(t)] dt \leq B \quad (4.27)$$

Definizione 4.1 Una funzione di controllo $u(t)$, che verifica durante l'intervallo $[t_0, t_f]$ i vincoli, è chiamata controllo ammissibile (*feasible*).

Definizione 4.2 Una funzione di stato $x(t)$ che soddisfa i vincoli imposti alle traiettorie su $[t_0, t_f]$ è chiamata una traiettoria ammissibile (*feasible*).

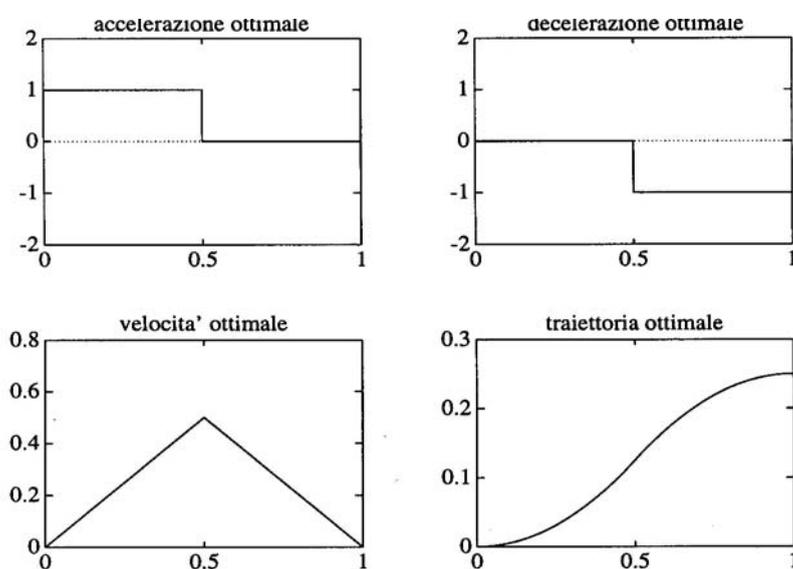


Figura 4.7: Problema di controllo di distanza fissata in tempo minimo.

Definizione 4.3 Si chiama insieme bersaglio (*target set*) la regione \mathcal{B} dello spazio-tempo ($n + 1$ dimensioni) che rappresenta lo stato finale del sistema.

Nell'esempio che stiamo esaminando, se fissiamo il punto e e lasciamo libero il punto t_f , l'insieme \mathcal{B} , rappresentato nella Figura 4.6(a), è la linea $x_1 = e$; $x_2 = 0$; $t_0 \leq t_f \leq +\infty$; in Figura 4.6(b) è rappresentato l'insieme bersaglio relativo al problema nel quale si richiede che l'automobile arrivi con velocità nulla nell'intervallo $[e - \bar{e}, e + \bar{e}]$.

Funzione obiettivo Per terminare la formulazione del problema di controllo rimane da definire il funzionale da ottimizzare. Per l'esempio che stiamo esaminando, supponendo che l'obiettivo sia quello di far raggiungere all'automobile il punto e il più rapidamente possibile, si ha

$$J(\mathbf{x}, \mathbf{u}) = \int_{t_0}^{t_f} ds = t_f - t_0 \quad (4.28)$$

ove la scrittura in termini di integrale evidenzia l'*additività* del funzionale J .

Problema di controllo In definitiva, il problema di controllo per l'esempio considerato consiste nella ricerca della funzione $\mathbf{u}^*(t)$ nell'insieme \mathcal{U} dei controlli ammissibili, che verificano cioè i vincoli (4.26) e che generano traiettorie $\mathbf{x}(t)$ ammissibili, ossia che verificano i vincoli (4.24), (4.25), (4.27), in modo da avere

$$J(\mathbf{x}^*, \mathbf{u}^*) \leq J(\mathbf{x}, \mathbf{u}) \quad \forall \mathbf{u} \in \mathcal{U}$$

ove \mathbf{x}^* è la traiettoria corrispondente al controllo ottimo \mathbf{u}^* .

E' interessante analizzare la soluzione del problema di controllo ora formulato nell'ipotesi che si abbia $M_1 = M_2 = M$ e non si tenga conto del vincolo (4.27).

La soluzione, che può essere ottenuta facilmente procedendo in maniera analitica utilizzando un ragionamento di simmetria⁴, è illustrata in Figura 4.7.

Sottolineiamo, in particolare, la forma del controllo ottimale; esso assume *solo* i valori degli estremi che definiscono l'insieme di ammissibilità, ossia non ci sono valori intermedi. Tale forma, chiamata nelle applicazioni di ingegneria *controllo bang-bang* (on-off, relay), è caratteristica, come vedremo più avanti, dei problemi di controllo nei quali il sistema di stato è lineare nella funzione \mathbf{u} , ossia della forma

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{a}(\mathbf{x}(t), t) + \mathbf{B}(\mathbf{x}(t), t)\mathbf{u}(t)$$

con $\mathbf{a} \in \mathbb{R}^n$ e $\mathbf{B} \in \mathbb{R}^{n \times m}$ funzioni assegnate, e per i quali la funzione controllo è sottoposta a vincoli di tipo bilaterale, ossia

$$M_{i-} \leq u_i(t) \leq M_{i+}, \quad i = 1, 2, \dots, m, \quad t \in [t_0, t_f]$$

ove M_{i-} , M_{i+} sono le limitazioni assegnate. ■

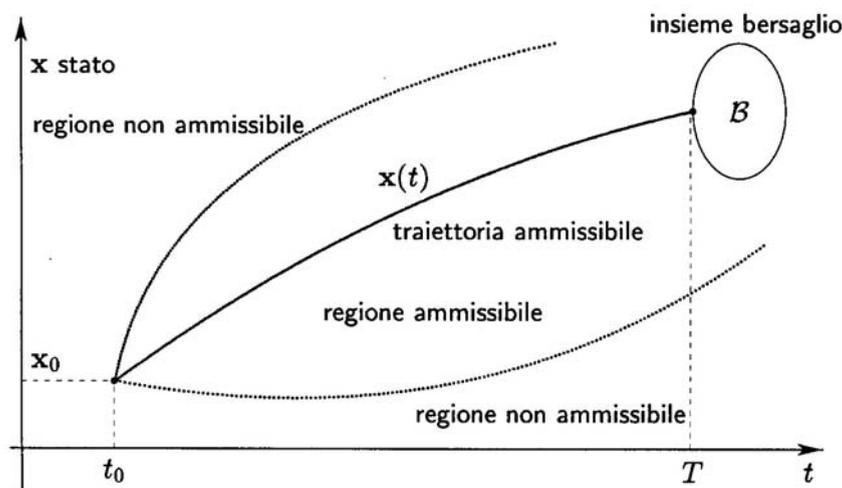


Figura 4.8: Rappresentazione schematica di un problema di controllo.

4.2 Formulazione di un problema di controllo

I problemi di controllo che analizzeremo nel seguito corrispondono alla seguente formulazione generale.

⁴intorno al punto $\bar{t} = (t_0 + t_f)/2$; il valore di t_f è allora ottenuto risolvendo le equazioni di stato e imponendo le condizioni ai limiti.

È dato un *processo di decisioni sequenziali*, ossia un sistema dinamico definito da una relazione ricorrente se l'insieme \mathcal{I} degli istanti delle decisioni è discreto (ossia $\mathcal{I} \subset \mathbb{Z}$) o da un sistema di equazioni differenziali ordinarie (o più in generale a derivate parziali) se $\mathcal{I} \subset (t_0, +\infty)$

$$\begin{aligned} \mathbf{x}(t+1) &= \mathbf{f}(\mathbf{x}(t); \mathbf{u}(t), t) \\ \frac{d\mathbf{x}(t)}{dt} &= \mathbf{f}(\mathbf{x}(t); \mathbf{u}(t), t) \end{aligned} \quad (4.29)$$

ove

1. $\mathbf{x} \in \mathcal{X} \subset \mathbb{R}^n$ è la variabile di *stato*, la *traiettoria*; \mathcal{X} è l'insieme degli stati ammissibili (*feasible*).
2. $\mathbf{u} \in \mathcal{U}_t \subset \mathbb{R}^m$ è il *comando*, la *variabile di decisione*, il *controllo*; \mathcal{U}_t è, per ogni t , l'insieme dei controlli ammissibili. L'insieme \mathcal{U}_t , denotato nel seguito, per brevità, semplicemente con \mathcal{U} , è supposto un insieme convesso e chiuso.

Le condizioni *iniziali* e *finali* sono precisate nella seguente maniera

- L'istante iniziale t_0 e lo stato iniziale $\boldsymbol{\xi}$ sono fissati

$$\mathbf{x}(t_0) = \boldsymbol{\xi} \quad (4.30)$$

- Lo stato e l'istante finale sono definiti come il primo punto (se esiste) (cfr. Figura 4.8) della traiettoria del sistema tale che

$$(\mathbf{x}(T), T) \in \mathcal{B} \subset \mathcal{X} \times \mathcal{I} \quad (4.31)$$

ove \mathcal{B} è chiamato *insieme bersaglio* (*target set*).

Infine, è dato un *criterio additivo*, ossia un funzionale $J(\mathbf{u})$ della seguente forma

$$J(\mathbf{u}) = \sum_{s=t_0}^{T-1} L(\mathbf{x}(s), \mathbf{u}(s), s) + \lambda(\mathbf{x}(T), T) \quad \text{caso discreto} \quad (4.32)$$

$$J(\mathbf{u}) = \int_{t_0}^T L(\mathbf{x}(s), \mathbf{u}(s), s) ds + \lambda(\mathbf{x}(T), T) \quad \text{caso continuo} \quad (4.33)$$

Il termine $\lambda(\mathbf{x}(T), T)$ è anche detto, in particolare nelle applicazioni economiche, *terminal payoff*.

Un *problema di controllo* (o di *ottimizzazione dinamica*) consiste allora nella ricerca di una successione di comandi $\{\mathbf{u}^*(t_0), \mathbf{u}^*(t_0+1), \dots, \mathbf{u}^*(T-1)\}$, rispettivamente una funzione $\{\mathbf{u}^*(s), t_0 \leq s \leq T\}$, che *minimizza* il criterio $J(\mathbf{u})$ nell'insieme dei comandi ammissibili che trasferiscono il sistema da $(\boldsymbol{\xi}, t_0)$ a $(\mathbf{x}(T), T) \in \mathcal{B}$ con traiettorie *ammissibili*.

Una funzione \mathbf{u}^* che realizza tale minimo è chiamata un *controllo ottimale* e la corrispondente traiettoria \mathbf{x}^* una *traiettoria ottimale*.

Il problema di controllo ora formulato pone diverse questioni, la prima delle quali riguarda la *controllabilità*, ossia l'esistenza di almeno un controllo ammissibile che trasferisca il sistema dallo stato iniziale allo stato finale con una traiettoria ammissibile.

La controllabilità di un sistema è, in generale, un problema matematico di non facile soluzione, in quanto comporta lo studio dell'esistenza della soluzione di problemi ai limiti.

Rinviando per un opportuno approfondimento alla bibliografia, nel seguito assumeremo che i problemi considerati siano controllabili. Inoltre, supporremo che le funzioni \mathbf{f} , L , λ e la varietà \mathcal{B} siano sufficientemente regolari, ad esempio derivabili, con derivate prime continue.

La seconda questione importante riguarda l'esistenza di un controllo ottimo. Ricordiamo che *l'esistenza di un controllo ottimo non è automaticamente assicurata*, nemmeno nel caso in cui il funzionale $J(\mathbf{u})$ sia limitato.

L'esistenza di un controllo ottimo dipende, in effetti, sia dalle proprietà del funzionale $J(\mathbf{u})$ che dalle proprietà dell'insieme di ammissibilità su cui il funzionale è minimizzato.

Esempio 4.6 (*optimal design o control design*) Nello schema precedente è possibile far rientrare numerose situazioni applicative. Tuttavia, allo scopo di illustrare la generalità dell'idea del 'controllo', consideriamo una particolare applicazione, di grande importanza pratica, che, almeno apparentemente, risulta un pò 'anomala' rispetto allo schema considerato. Il settore viene indicato solitamente come *optimal design*.

La variabile di controllo è un dominio (geometrico) Ω . Dato un funzionale costo $\Omega \rightarrow J(\Omega)$ si ha il problema

$$\min_{\Omega} J(\Omega)$$

con opportuni vincoli su Ω .

Dal punto di vista matematico, la difficoltà maggiore consiste nell'introduzione di un'opportuna *topologia* nell'insieme di tutti gli Ω .

Un settore strettamente collegato è il *real time control design (variable geometry)*. Si suppone di avere un funzionale della forma

$$J(t; \Omega)$$

in maniera che

$$\min_{\Omega} J(t; \Omega)$$

abbia una soluzione ottimale Ω_0 dipendente da t , ossia

$$\Omega_0 = \Omega_0(t)$$

Il problema è: *come trovare $\Omega_0(t)$ in tempo reale?*

Per possibili applicazioni, si pensi, ad esempio, alla *geometria variabile negli aerei supersonici*, al *controllo di strutture che vibrano*,...

In Natura, 'esempi' significativi di problemi di controllo a geometria variabile sono rappresentati dal movimento dei pesci e degli uccelli (cfr. Paragrafo 2.8.9 e [725]). ■

4.2.1 Forme diverse di un controllo ottimo

Il controllo ottimo $\mathbf{u}^*(t)$ può essere cercato nelle due forme seguenti, illustrate in maniera schematica in Figura 4.9.

1. Il controllo ottimo è una funzione del tempo per uno *stato iniziale specificato*, cioè

$$\mathbf{u}^*(t) = \mathbf{u}^*(\mathbf{x}(t_0), t) \quad (4.34)$$

Il controllo è detto allora in forma aperta (*open-loop*).

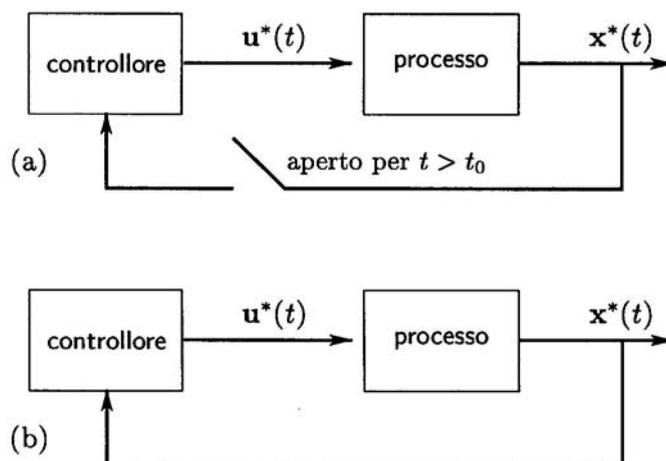


Figura 4.9: (a) Controllo aperto (open-loop); (b) Controllo chiuso (feedback).

2. Il controllo ottimo dipende ad ogni tempo t dalle informazioni sullo stato $\mathbf{x}(t)$ in cui il sistema si trova al tempo t , ossia

$$\mathbf{u}^*(t) = \mathbf{u}^*(\mathbf{x}(t), t) \quad (4.35)$$

In questo caso il controllo è detto in forma chiusa o *feedback* (retroazione).⁵

In altre parole, il controllo in forma aperta è ottimale solo per un *particolare* stato iniziale ed è determinato completamente da un processo esterno, mentre un controllo in forma chiusa permette di generare un controllo ottimale a partire da un qualsiasi stato iniziale.

Come semplice esemplificazione⁶ si consideri il riscaldamento di un ambiente mediante una caldaia a temperatura regolabile. Un controllo in forma chiusa corrisponde a regolare la temperatura della caldaia in base alle rilevazioni di un termostato posto nell'ambiente. Un controllo in forma aperta corrisponde a fissare a priori, solo sulla base dello stato iniziale della temperatura nell'ambiente, la legge di variazione della temperatura della caldaia.

Il controllo in forma chiusa è in grado di reagire, diversamente dal controllo in forma aperta, ad eventi imprevisi, quali ad esempio un improvviso abbassamento della temperatura nell'ambiente per l'apertura di una finestra.

Un esempio familiare di controllo feedback è rappresentato in Figura 4.10, ove è schematizzato il problema della guida di un'automobile.

⁵ *a method of controlling a system by reinserting into it the results of its past performance*, Norbert Wiener.

⁶ Probabilmente, uno degli esempi più antichi di controllo feedback è il ben noto meccanismo di controllo del livello del liquido in un recipiente mediante una valvola galleggiante, attribuito a *Κτεσιβιος* (terzo secolo A. C.). In termini matematici, se $x(t)$ rappresenta il livello e $u(t)$ la velocità di flusso all'interno del recipiente, il fenomeno è descritto dall'equazione differenziale $\dot{x}(t) = u(t)$. Supponendo di voler mantenere il livello ad un valore \bar{x} assegnato, basterà assumere $u(t) = \alpha(\bar{x} - x(t))$, ove α è una costante opportuna dipendente dalla pressione del liquido in ingresso e dalle dimensioni del condotto. La soluzione dell'equazione differenziale $\dot{x}(t) = \alpha(\bar{x} - x(t))$ aumenta se $\bar{x} > x(t)$ ed ha come punto stazionario il valore \bar{x} .

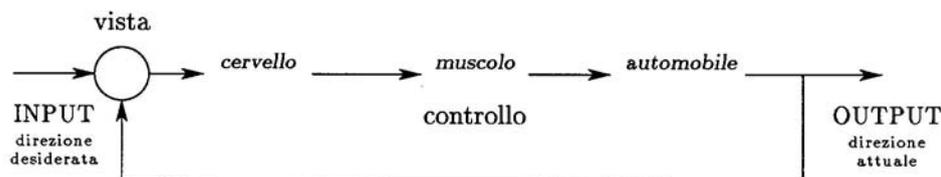


Figura 4.10: Problema feedback di guida.

L'obiettivo è quello di mantenere una direzione desiderata: la vista controlla gli errori tra questa direzione e l'attuale; attraverso il cervello, il controllo passa ai muscoli e il segnale viene amplificato dalla macchina.

In effetti, il controllo feedback è uno dei più importanti fenomeni che avvengono negli organismi viventi, essendo alla base di numerosi processi di autoregolazione (*omeostasi*⁷).

In Figura 4.11 è schematizzato il sistema di regolazione della pressione arteriosa (p. a.) mediante rilascio dell'ormone renina da parte del rene.

Per quanto riguarda le notazioni, se v_1 e v_2 sono due generiche variabili che possono influenzarsi, il simbolo $v_1 \longrightarrow v_2$ indica che v_1 e v_2 cambiano nella stessa direzione, ossia se, ad esempio v_1 aumenta, anche v_2 aumenta. Al contrario, il simbolo $v_1 - - \rightarrow v_2$ indica che v_1 e v_2 cambiano in direzione opposta.

Si vede allora che il ciclo in figura rappresenta un *feedback negativo*: un aumento della pressione arteriosa comporta una diminuzione nella produzione della renina, da cui una diminuzione del fluido extracellulare ed una diminuzione della pressione.

Il sistema che regola il livello di glucosio nel sangue è un altro esempio di sistema di controllo fisiologico con feedback negativo. Quando i livelli di glucosio nel plasma sono elevati, viene stimolata la secrezione di insulina. L'aumento del livello di insulina nel sangue facilita l'assorbimento di glucosio da parte dei tessuti, e porta quindi ad una diminuzione nella concentrazione del glucosio nel sangue, e in definitiva ad una riduzione nella produzione di insulina.

Come ulteriore esempio, citiamo il processo di controllo della temperatura nel corpo umano (o, più in generale di animali a 'sangue caldo'). La temperatura è controllata da una regione nel cervello chiamata ipotalamo. Il feedback all'ipotalamo avviene attraverso la circolazio-

⁷ *The living being is an agency of such sort that each disturbing influence induces by itself the calling forth of compensatory activity to neutralize or repair the disturbance. The higher in the scale of living beings, the more numerous, the more perfect and the more complicated do these regulatory agencies become. They tend to free the organism completely from the unfavorable influences and changes occurring in the environment*, Fredericq, 1885. Il termine *omeostasi*, introdotto da Cannon (1929) per indicare *coordinated physiological reactions which maintain most of the steady states of the body*, è usato dai fisiologi per indicare il *mantenimento di condizioni stabili, o costanti, nel mezzo interno*. Praticamente tutti gli organi e tessuti del corpo esplicano funzioni che aiutano a mantenere tali condizioni costanti. *An essential aspect of any biological system, be it a subcellular organelle or an entire ecosystem, is the factor of control. No matter how these systems have evolved, certain built-in control features are essential to continued existence. These control networks have the effect of stabilizing the system and allowing it to maintain its own constitution within certain tolerances in the face of varying surrounding conditions*[464].

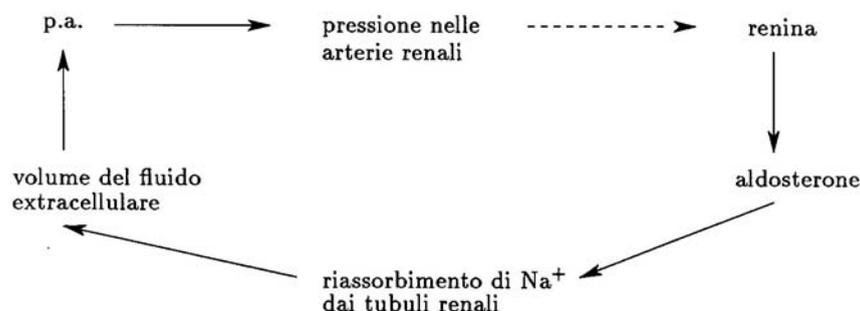


Figura 4.11: Regolazione della pressione arteriosa (p.a.) mediante un controllo feedback.

ne del sangue, mentre il controllo avviene mediante opportuno aggiustamento nel ritmo di respirazione, del livello di zucchero nel sangue e della velocità di metabolismo.⁸

Nel paragrafo 2.3.3 è analizzato un altro importante sistema biologico di controllo feedback, il riflesso pupillare alla luce, nel quale l'area della pupilla viene dimensionata automaticamente sulla base dell'intensità della luce che entra nell'occhio. Per altre interessanti applicazioni⁹ si veda [357], [1067], [644]. Un esempio fisiologico di *feedback positivo* è rappresentato dalla

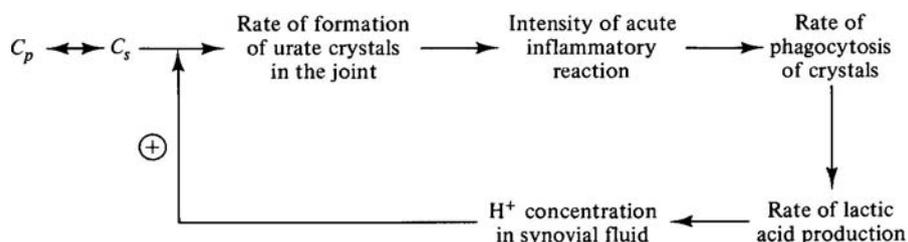


Figura 4.12: Artrosi acuta: sistema feedback positivo. [357]

generazione del potenziale d'azione nei neuroni. Una depolarizzazione di membrana iniziale, di piccola intensità, causa un aumento nella permeabilità al sodio, che permette un flusso all'interno di sodio, che, a sua volta determina un aumento della depolarizzazione della membrana. Per un ulteriore esempio, si veda il processo di glicolisi (Appendice C) nel metabolismo.

In generale, i processi di feedback positivo sono richiesti quando è necessaria una risposta 'rapida' del sistema. Un noto esempio in questo senso è il processo di coagulazione del sangue.

⁸Negli animali a 'sangue freddo' il controllo della temperatura è di tipo open-loop; come conseguenza, il metabolismo di tali animali è una funzione della temperatura esterna.

⁹Il corpo umano ha letteralmente migliaia di sistemi di controllo. Alcuni di questi operano all'interno della cellula per controllare funzioni intracellulari. Ma molti altri sistemi di controllo operano all'interno degli organi per regolare le funzioni delle singole parti dello stesso organo, mentre altre operano nell'intero organismo per controllare le correlazioni tra diversi organi. Per esempio, il sistema respiratorio, operando in associazione con il sistema nervoso, regola la concentrazione dell'anidride carbonica nel liquido extracellulare. Il fegato e il pancreas regolano la concentrazione del glucosio nel liquido extracellulare, ed i reni le concentrazioni dell'idrogeno, del potassio, del sodio, del fosfato e di altri ioni nel liquido extracellulare, [500].

Normalmente, l'aumento indefinito determinato da un feedback positivo è controllato da un sistema di *saturazione*.

Un controllo di tipo feedback positivo può verificarsi in condizioni patologiche, quando si deteriora il normale sistema ormonale di regolazione omeostatica. Un feedback positivo che tende a intensificare i mutamenti patofisiologici responsabili di una particolare patologia è noto come *circolo vizioso*.

Come esempio di 'circolo vizioso' fisiologico citiamo la *artrolitiasi acuta* (acute gouty arthritis), illustrata schematicamente in Figura 4.12, ove C_p è la concentrazione di acido urico nel plasma e C_s è la concentrazione di acido urico nel fluido sinoviale (cfr. [1004]).

Lo shock emorragico è un altro esempio nel quale il 'circolo vizioso' gioca un ruolo importante (cfr. Figura 4.13)¹⁰.

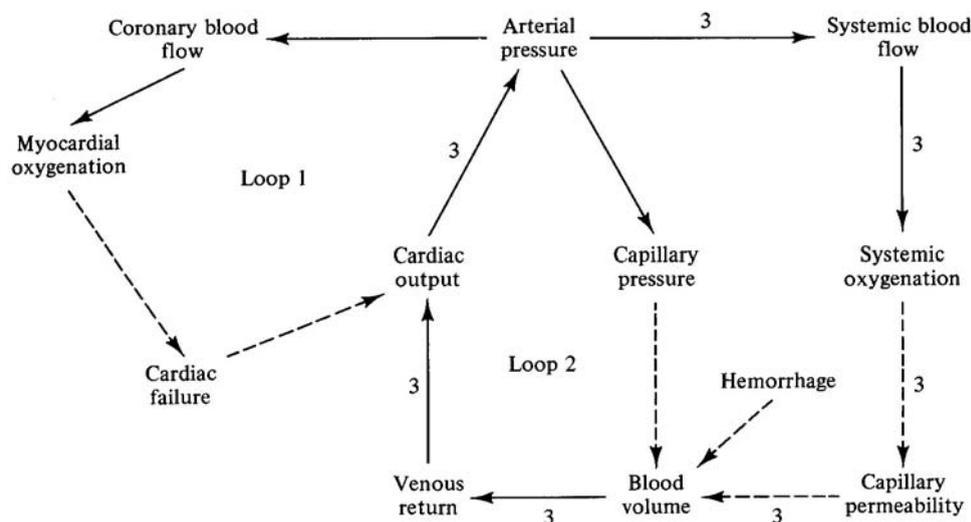


Figura 4.13: Vari tipi di controllo nello shock emorragico. [357]

4.3 Metodo della programmazione dinamica

Il metodo della *programmazione dinamica*, sviluppato in particolare da Bellman¹¹, è un metodo numerico per il calcolo del controllo ottimale in forma chiusa.

Nel seguito il metodo verrà introdotto in relazione ad un problema di controllo discreto, mentre l'estensione al problema continuo sarà ottenuta mediante un opportuno passaggio al limite.

¹⁰I loop 1 e 3 sono *feedback positivi*: una diminuzione nell'output cardiaco porta a una diminuzione della pressione arteriosa in ambedue i loop. Il loop 2 è un *feedback negativo*: una diminuzione nella pressione capillare induce un assorbimento del fluido nel sistema circolatorio e quindi un aumento del volume sanguigno e dell'output cardiaco.

¹¹R. E. Bellman, *On the theory of dynamic programming*. Proc. Nat. Acad. Sci., USA 38, 1952.

4.3.1 Principio di ottimalità

L'idea di partenza del metodo consiste nel pensare il problema di controllo relativo al valore iniziale $\mathbf{x} = \boldsymbol{\xi}$, per $t = t_0$, come un caso particolare di una *famiglia* di problemi di controllo ottenuti assumendo come punto iniziale un generico punto (\mathbf{x}, t) .

Indicando per evitare confusione di notazioni con $\mathbf{z}(s)$ la variabile di stato, abbiamo, al variare di $(\mathbf{x}, t) \in \mathcal{X} \times \mathcal{I}$, i seguenti problemi

$$\left\{ \begin{array}{l} \mathbf{z}(s+1) = \mathbf{f}(\mathbf{z}(s), \mathbf{u}(s), s), \quad \mathbf{u}(s) \in \mathcal{U}(s) \\ s = t, t+1, \dots, T-1 \\ \mathbf{z}(t) = \mathbf{x} \\ (\mathbf{z}(T), T) \in \mathcal{B} \\ J_{(\mathbf{x}, t)}(\mathbf{u}) := \sum_{s=t}^{T-1} L(\mathbf{z}(s), \mathbf{u}(s), s) + \lambda(\mathbf{z}(T), T) \end{array} \right. \quad (4.36)$$

In corrispondenza a ciascuno dei problemi (4.36), definiamo la seguente funzione delle variabili \mathbf{x}, t

$$(\mathbf{x}, t) \rightarrow V(\mathbf{x}, t) := \min_{\mathbf{u} \in \mathcal{U}} J_{(\mathbf{x}, t)}(\mathbf{u})$$

nota come *optimal-return function* (o anche, in particolare nelle applicazioni economiche, *payoff function*).

Sottolineiamo che tale funzione rappresenta il valore del funzionale costo J per il problema di controllo relativo al punto iniziale (\mathbf{x}, t) .

L'esistenza della funzione $V(\mathbf{x}, t)$ richiede pertanto un'ipotesi *supplementare*, ossia che tutti i problemi, al variare dei valori iniziali (\mathbf{x}, t) , abbiano una soluzione, mentre la soluzione del problema di partenza richiederebbe a priori soltanto l'esistenza di $V(\boldsymbol{\xi}, t_0)$.

Ne segue che le *condizioni* che otterremo nel seguito saranno, in generale, *solo sufficienti*. Tuttavia, nel caso del controllo relativo ad un sistema di stato lineare e funzionale costo quadratico saremo in grado di dimostrare che la condizione ottenuta mediante la programmazione dinamica è anche necessaria.

Alla base del metodo della programmazione dinamica vi è il *principio di ottimalità*, valido per i funzionali J *additivi*, e ben noto nella *meccanica*¹².

Introduciamo il principio con una semplice considerazione. Con riferimento alla Figura 4.14, sia, per ipotesi, $a^* \rightarrow b^* \rightarrow e^*$ la traiettoria che rende minimo un funzionale additivo $J_{a^* e^*}$ relativo ad un processo che ha come stato iniziale a^* e stato finale e^* .

Consideriamo, quindi, un processo che abbia come stato iniziale b^* , che appartiene alla precedente traiettoria ottimale, e come stato finale ancora e^* . Allora la traiettoria che rende minimo il funzionale $J_{b^* e^*}$ è ancora $b^* \rightarrow e^*$. Se infatti esistesse una traiettoria, diciamo, $b^* \rightarrow c^* \rightarrow e^*$ con costo $J_{b^* c^* e^*} < J_{b^* e^*}$, si avrebbe, per l'additività

$$J_{a^* e^*} = J_{a^* b^*} + J_{b^* e^*} > J_{a^* b^*} + J_{b^* c^* e^*}$$

¹²ove assume la seguente forma: *Toute courbe qui doit donner un maximum conserve aussi dans toutes ses parties les lois de ce même maximum* (Bernoulli, 1706).

e alla traiettoria $a^* \rightarrow b^* \rightarrow c^* \rightarrow e^*$ corrisponderebbe un costo inferiore, contrariamente all'ipotesi che $a^* \rightarrow b^* \rightarrow e^*$ fosse la traiettoria ottimale.

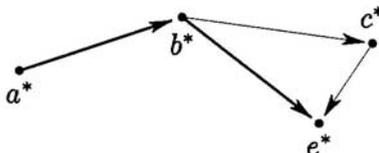


Figura 4.14: Processo additivo; due possibili cammini ottimali da b^* a e^* .

Con riferimento ai problemi di controllo, al principio di ottimalità è stata data da Bellman la seguente formulazione che illustreremo successivamente su opportuni esempi.

Proposizione 4.1 (Bellman, 1957) *An optimal policy has the property that whatever the initial state and initial decision are, the remaining decisions must constitute an optimal policy with regard to the state resulting from the first decision.*

Ricordando che la funzione $V(\mathbf{x}, t)$ rappresenta il valore del funzionale costo $J_{(\mathbf{x}, t)}$ per il problema di controllo che ha come stato iniziale al tempo t lo stato \mathbf{x} , si ha per il principio di ottimalità la seguente equazione ricorrente del primo ordine

$$\begin{aligned} V(\mathbf{x}, t) &= \min_{\mathbf{u}(t), \mathbf{u}(t+1), \dots} \left\{ \sum_{s=t}^{T-1} L(\mathbf{z}, \mathbf{u}, s) + \lambda(\mathbf{z}(T), T) \right\} \\ &= \min_{\mathbf{u}(t)} \left\{ L(\mathbf{x}, \mathbf{u}(t), t) + \min_{\mathbf{u}(t+1), \mathbf{u}(t+2), \dots} \left[\sum_{s=t+1}^{T-1} L(\mathbf{z}(s), \mathbf{u}(s), s) + \lambda(\mathbf{z}(T), T) \right] \right\} \end{aligned}$$

ossia l'equazione

$$V(\mathbf{x}, t) = \min_{\mathbf{u} \in \mathcal{U}} \{ L(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t) + V(\mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t), t+1) \} \quad (4.37)$$

che è nota come *equazione di Hamilton-Jacobi-Bellman*. Supponendo per semplicità T fissato, per $t = T$ si ottiene l'uguaglianza

$$V(\mathbf{x}, T) = \lambda(\mathbf{x}, T) \quad (4.38)$$

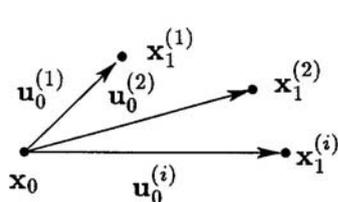
che fornisce il termine di partenza per la procedura ricorrente (4.37).

Riassumendo, l'applicazione del metodo della programmazione dinamica comporta i seguenti passi:

- si risolve l'equazione funzionale (4.37) a partire dalla condizione iniziale (4.38);
- il controllo ottimale $\mathbf{u}^*(\mathbf{x}, t)$ è dato ad ogni tempo t dall'argomento delle minimizzazioni (4.38) e (4.37).

Il controllo ottimale è fornito in forma chiusa.

Per chiarire ulteriormente la natura del metodo, consideriamo il seguente semplice esempio.



$$\mathbf{x}_1^{(i)} = \mathbf{f}(\mathbf{x}_0, \mathbf{u}_0^{(i)}, t_0)$$

$$J^* = \min_{\mathbf{u}_0^{(i)}} L(\mathbf{x}_0, \mathbf{u}_0^{(i)}, t_0) + J_1^*(\mathbf{x}_1^{(i)})$$

Figura 4.15: Rappresentazione schematica di un passaggio del metodo di programmazione dinamica.

Esempio 4.7 Per un processo a due stati si ha

$$J(\mathbf{u}_0, \mathbf{u}_1) = J_0 + J_1 = L(\mathbf{x}_0, \mathbf{u}_0, t_0) + L(\mathbf{x}_1, \mathbf{u}_1, t_1) \quad \text{ove} \quad \mathbf{x}_1 = \mathbf{f}(\mathbf{x}_0, \mathbf{u}_0, t_0)$$

Il problema di controllo consiste nel calcolare i vettori $\mathbf{u}_0, \mathbf{u}_1$ che minimizzano la funzione $J(\mathbf{u}_0, \mathbf{u}_1)$ con il vincolo dell'equazione di stato $\mathbf{x}_1 = \mathbf{f}(\mathbf{x}_0, \mathbf{u}_0)$.

Supponiamo ora di risolvere, al tempo t_1 e per un generico \mathbf{x}_1 il problema del minimo di $L(\mathbf{x}_1, \mathbf{u}_1, t_1)$, rispetto a \mathbf{u}_1 .

Memorizziamo, quindi, il valore del minimo $J_1^*(\mathbf{x}_1)$, insieme all'argomento del minimo $\mathbf{u}_1^*(\mathbf{x}_1)$.

L'applicazione del metodo prevede a questo punto la minimizzazione del funzionale

$$L(\mathbf{x}_0, \mathbf{u}_0, t_0) + J_1^*(\mathbf{x}_1)$$

rispetto a \mathbf{u}_0 . In Figura 4.15 sono rappresentate le diverse traiettorie $\mathbf{x}_1^{(i)}$ corrispondenti ai controlli $\mathbf{u}_0^{(i)}$, $i = 1, 2, \dots$. Le quantità $J_1^*(\mathbf{x}_1^{(i)})$ forniscono il costo ottimale relativo ad ogni stato $\mathbf{x}_1^{(i)}$. Come si vede, il *guadagno* del metodo consiste nel ricondurre un problema di ottimo *globale*, sull'intervallo $[t_0, t_1]$ e rispetto ai due vettori $\mathbf{u}_0, \mathbf{u}_1$, alla successione dei due problemi di ottimo in t_1 e in t_0 , rispettivamente nella variabile \mathbf{u}_1 e \mathbf{u}_0 .

Naturalmente, questo è possibile grazie ad un maggiore utilizzo della memoria: ad ogni stadio del processo sono memorizzati i valori ottimali della funzione obiettivo in corrispondenza ad ogni stato ammissibile. Questo fatto rappresenta, quando il numero degli stati ammissibili è elevato, una possibile limitazione all'applicabilità del metodo (*curse of dimensionality*). ■

Esamineremo ora alcune applicazioni significative del metodo. Per un'importante applicazione nell'ambito della *biologia molecolare* si veda il Capitolo 3.

Esempio 4.8 (*Impiego ottimale di una risorsa*) Applichiamo il metodo della programmazione dinamica al problema introdotto nell'Esempio 4.1 riguardante l'impiego ottimale di una risorsa in due differenti modi. In forma riassuntiva, il modello è il seguente

$$\begin{aligned} x(t+1) &= 0.5x(t) + 0.3u(t), & 0 \leq u(t) \leq x(t) & \quad (\text{Equazione di stato}) \\ J(t, u) &= 2u(t) + 3(x(t) - u(t)) = 3x(t) - u(t) \\ \max_u \sum_{t=0}^{T-1} & J(t, u) \end{aligned}$$

In questo caso possiamo porre $V(x, T) = 0$; il primo termine non triviale è $V(x, T - 1)$. Si ha pertanto

$$\begin{aligned} V(x, T - 1) &= \max_{0 \leq u \leq x} \{3x - u\} = 3x && \rightarrow u^*(x, T - 1) = 0 \\ V(x, T - 2) &= \max_{0 \leq u \leq x} \{3x - u + 3(0.5x + 0.3u)\} = \\ &= \max_{0 \leq u \leq x} \{4.5x - 0.1u\} = 4.5x && \rightarrow u^*(x, T - 2) = 0 \\ V(x, T - 3) &= \max_{0 \leq u \leq x} \{3x - u + 4.5(0.5x + 0.3u)\} = \\ &= \max_{0 \leq u \leq x} \{5.25x + 0.35u\} = 5.60x && \rightarrow u^*(x, T - 3) = x \end{aligned}$$

Se consideriamo ad esempio un problema a 3 stati con stato iniziale $x(0) = \xi$, il comando ottimale è dato da

$$\begin{aligned} u^*(0) &= x(0) \\ u^*(1) &= 0 \\ u^*(2) &= 0 \end{aligned}$$

a cui corrisponde il valore del costo ottimale $J^* = 5.6 \xi$. ■

Esempio 4.9 (*Problema di cammino ottimale*) Con riferimento alla Figura 4.16 che rappresenta lo schema di una rete, a partire dal *nodo iniziale* **a** è possibile arrivare al *nodo finale* **h** seguendo differenti percorsi. Il costo di ogni percorso è ottenuto sommando i costi relativi ai singoli segmenti che compongono il percorso. Ad esempio, il percorso $\mathbf{a} \rightarrow \mathbf{b} \rightarrow \mathbf{c} \rightarrow \mathbf{f} \rightarrow \mathbf{g} \rightarrow \mathbf{h}$ ha costo 22, mentre il percorso $\mathbf{a} \rightarrow \mathbf{d} \rightarrow \mathbf{e} \rightarrow \mathbf{f} \rightarrow \mathbf{g} \rightarrow \mathbf{h}$ ha costo 19.

Si tratta di trovare il cammino (o eventualmente i cammini) a costo minimo. Dal momento che

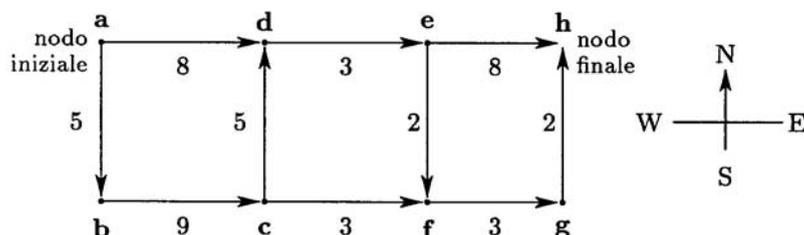


Figura 4.16: Esempio di ricerca di cammino ottimale in una rete.

i cammini possibili sono in numero finito, i cammini a costo ottimale possono, naturalmente, essere individuati mediante una ricerca di minimo tra i costi di tutti i possibili cammini.

Un'alternativa più efficiente è, tuttavia, fornita dal metodo della programmazione dinamica. Mediante tale metodo è possibile, come vedremo, associare ad ogni nodo della rete una scelta ottimale della direzione, ossia, nella terminologia dei problemi di controllo, fornire il controllo in forma chiusa. Al contrario, la soluzione basata sulla completa enumerazione dei cammini possibili fornisce il controllo in forma aperta, in quanto individua solo i particolari cammini ottimali che hanno **a** come nodo iniziale e **h** come nodo finale.

Il problema precedente può essere inquadrato nella formulazione generale dei problemi di controllo nel seguente modo.

Si assume come variabile di stato la posizione nei vari nodi **a**, **b**, **c**, ... La decisione (il controllo) corrisponde alla scelta, in ogni nodo, di una delle quattro direzioni N, E, S, W . Come si vede dalla figura, non tutte le direzioni possono essere ammissibili. Ad esempio, dal nodo **c** è solo possibile andare in **d** o in **f**. Tali direzioni obbligate definiscono in ogni nodo l'insieme \mathcal{U} dei controlli ammissibili.

α	u_i	x_i	$C_{\alpha x_i h}^*$	$J_{\alpha h}^*$	$u^*(\alpha)$
g	N	h	2	2	N
f	E	g	5	5	E
e	E	h	8		
	S	f	7	7	S
d	E	e	10	10	E
c	N	d	15		
	E	f	8	8	E
b	E	c	17	17	E
a	E	d	18	18	E
	S	b	22		

Tabella 4.2: Decisioni ottimali ottenute mediante il metodo di programmazione dinamica nel problema di percorso a minimo costo.

Indichiamo con J_{cd} il costo per andare da **c** in **d** e analogamente con J_{cf} il costo da **c** in **f**.

Se si suppone di conoscere *costi ottimali* J_{dh}^* e J_{fh}^* per raggiungere il nodo finale **h** a partire rispettivamente dal nodo **d** e dal nodo **f** (nell'esempio, $J_{dh}^* = 10$, $J_{fh}^* = 5$), il minimo costo J_{ch}^* per raggiungere **h** da **c** è allora dato da

$$J_{ch}^* = \min \begin{cases} C_{cdh}^* = J_{cd} + J_{dh}^* = \text{minimo costo per raggiungere } h \text{ da } c \text{ via } d \\ C_{cfh}^* = J_{cf} + J_{fh}^* = \text{minimo costo per raggiungere } h \text{ da } c \text{ via } f \end{cases}$$

Nel caso dell'esempio si ha $J_{ch}^* = \min\{15, 8\} = 8$ e la decisione ottimale da assumere nel nodo **c** corrisponde ad andare in **f**. Nel caso generale, i valori J_{dh}^* e J_{fh}^* possono essere calcolati in maniera ricorrente mediante l'applicazione del principio di ottimalità.

A tale scopo, introduciamo le seguenti notazioni.

- α è lo stato corrente.
- u_i sono i controlli ammissibili nello stato α , ossia un sottoinsieme delle quattro direzioni possibili $\{N, E, S, W\}$.
- x_i è lo stato (il nodo) raggiungibile da α mediante l'applicazione di u_i in α .
- $J_{\alpha x_i}$ è il costo per andare da α a x_i .
- $J_{x_i h}^*$ è il *costo minimo* per raggiungere lo stato finale **h** da x_i .
- $C_{\alpha x_i h}^*$ è il costo minimo per andare da α a **h** *via* x_i .
- $J_{\alpha h}^*$ è il costo minimo per andare da α a **h** (rispetto ad ogni percorso ammissibile).
- $u^*(\alpha)$ è la *decisione ottimale* in α .

Con le notazioni precedenti, il principio di ottimalità implica che

$$C_{\alpha x_i h}^* = J_{\alpha x_i} + J_{x_i h}^*$$

e la decisione ottimale in α , ossia $u^*(\alpha)$, è la decisione che corrisponde al seguente minimo

$$J_{\alpha h}^* = \min \{C_{\alpha x_1 h}^*, C_{\alpha x_2 h}^*, \dots, C_{\alpha x_i h}^*, \dots\}$$

ove il minimo è effettuato su tutti i controlli ammissibili u_i nello stato α .

Il metodo permette allora di costruire la Tabella 4.2, che fornisce per il problema assegnato la soluzione in *forma chiusa*. In particolare, le ultime due colonne forniscono per ogni nodo α rispettivamente il costo e la decisione ottimali per andare da α al nodo finale h .

Per analizzare il guadagno in termini di operazioni del metodo della programmazione dinamica nei confronti del metodo consistente nella completa enumerazione dei percorsi, consideriamo il semplice problema di percorso rappresentato nella Figura 4.17.

In ogni nodo vi sono soltanto due possibili scelte, indicate in figura da vettori. Ogni percorso da A in B è quindi composto dallo stesso numero N di stadi. Il numero totale dei possibili percorsi da

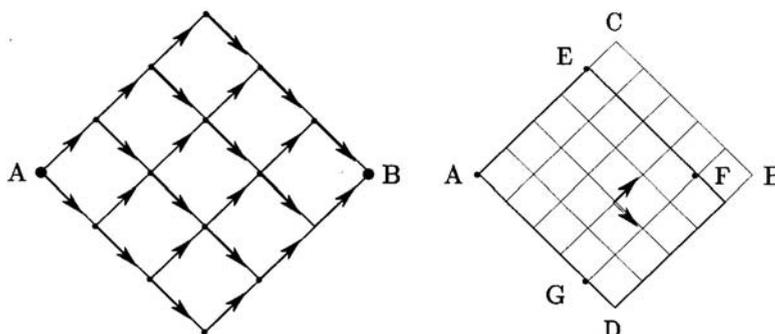


Figura 4.17: Percorsi a $N=6$ e rispettivamente $N=10$ stadi.

A a B è quindi dato da $\binom{N}{N/2}$. In effetti basta osservare che, indicando con D la direzione secondo la diagonale verso il basso e con U la direzione verso l'alto, ogni percorso può essere rappresentato da una sequenza di N simboli, metà dei quali sono D e l'altra metà sono U . Pertanto, il numero dei percorsi corrisponde al numero delle combinazioni di N in gruppi di $N/2$.

Per gli esempi dati in figura si ha

$$N = 6 \quad \text{numero totale dei percorsi} = \binom{N}{N/2} = 20$$

$$N = 10 \quad \text{numero totale dei percorsi} = \binom{N}{N/2} = 252$$

Il calcolo del costo di ogni percorso richiede $N - 1$ addizioni e il calcolo del costo ottimale richiede $\binom{N}{N/2} - 1$ confronti. In totale, quindi, il metodo basato sulla completa enumerazione richiede

$$(N - 1) \binom{N}{N/2} \text{ addizioni,} \quad \binom{N}{N/2} - 1 \text{ confronti}$$

Per il calcolo delle operazioni richieste dal metodo della programmazione dinamica, osserviamo che vi sono N nodi (nella figura, i nodi sulle linee CB e DB, escluso il nodo B) nei quali il metodo richiede solo una addizione e nessun confronto. Vi sono $(N/2)^2$ nodi rimanenti (quelli nel rombo AEFG) nei quali sono richiesti due addizioni ed un confronto. Pertanto, nel metodo della programmazione dinamica sono richieste

$$\frac{N^2}{2} + N \text{ addizioni,} \quad \frac{N^2}{4} \text{ confronti}$$

Ad esempio, per $N = 10$ il metodo della programmazione dinamica richiede 60 addizioni e 25 confronti, contro le 2268 addizioni e i 251 confronti richiesti dal metodo basato sull'altro metodo. Il vantaggio cresce comunque esponenzialmente con N . Ad esempio, per $N = 20$ il numero delle addizioni nel metodo della programmazione dinamica è 220 ed è 3510864 nell'altro metodo. ■

Esempio 4.10 (*Un problema di allocazione di risorse*) Supponiamo che una risorsa fissata A debba essere distribuita tra un numero N di attività differenti e sia $g_k(u(k))$ il guadagno ricavato dall'allocazione della quantità $u(k)$ all'attività k -ma.

Il problema di ottimizzazione è allora quello di massimizzare la funzione

$$g_0(u(0)) + g_1(u(1)) + \cdots + g_{N-1}(u(N-1))$$

sotto il vincolo

$$u(0) + u(1) + \cdots + u(N-1) = A$$

Per un'applicazione in biologia, si pensi ad una distribuzione di una quantità fissata A di radiazioni ad N tumori situati in differenti posizioni.

In questo caso $g(u)$ è il numero di cellule cancerose eliminate da una quantità di radiazione u ; una ipotesi comunemente utilizzata è che sia $g(u) = u^{1/2}$.

Il problema di ottimizzazione consiste nella ricerca della distribuzione della radiazione corrispondente all'eliminazione del massimo numero di cellule cancerose.

Si tratta quindi di massimizzare la funzione

$$\sum_{k=0}^{N-1} u(k)^{1/2} \quad (4.39)$$

con il vincolo

$$\sum_{k=0}^{N-1} u(k) = A \quad (4.40)$$

Tale problema è equivalente al problema di controllo corrispondente alla seguente equazione di stato

$$x(k+1) = x(k) - u(k)$$

con le condizioni, rispettivamente iniziale e finale

$$x(0) = A, \quad x(N) = 0$$

e la funzione obiettivo

$$J = \sum_{k=0}^{N-1} u(k)^{1/2}$$

Tale formulazione si basa sull'ipotesi che l'allocazione sia fatta in maniera sequenziale. Lo stato $x(k)$ rappresenta la quantità di risorsa disponibile per l'allocazione alle attività da k a N .

La funzione return $V(x, k)$ è il valore ottimale che può essere ottenuto mediante l'allocazione di una quantità x di risorse tra le ultime $N - k$ attività.

Con riferimento alla funzione obiettivo (4.39), si ha $V(x, N) = 0$ e

$$V(x, N-1) = x^{1/2}$$

Successivamente, si ha

$$V(x, N-2) = \max_u [u^{1/2} + V(x-u, N-1)] = \max_u [u^{1/2} + (x-u)^{1/2}]$$

Il valore massimo si ha per $u^* = x/2$ per il quale si ha

$$V(x, N-2) = \sqrt{2x}$$

In modo analogo, per $N - 3$ si ha

$$V(x, N - 3) = \max_u [u^{1/2} + \sqrt{2}(x - u)^{1/2}]$$

da cui

$$V(x, N - 3) = \sqrt{3x}$$

Più in generale, si ha quindi

$$V(x, N - k) = \sqrt{kx}, \quad u^*(N - k) = \frac{x(N - k)}{k}$$

Ad ogni stadio del processo, si determina la quantità delle risorse che rimangono e si divide per il numero delle risorse che rimangono. Il risultato determina l'allocazione allo stadio corrente. La procedura fornisce quindi la soluzione in forma feedback. Per il problema assegnato con $x(0) = A$, si ha $u(k) = A/N$ per ogni k . ■

4.3.2 Programmazione dinamica nel caso continuo

Il metodo della programmazione dinamica può essere esteso ai problemi di controllo relativi a sistemi continui nel seguente modo.

Seguendo la logica utilizzata nel caso discreto, consideriamo la seguente famiglia di problemi di controllo, al variare del punto iniziale (\mathbf{x}, t)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\mathbf{z}(s)}{ds} = \mathbf{f}(\mathbf{z}(s), \mathbf{u}(s), s), \quad \mathbf{u}(s) \in \mathcal{U}(s), \quad t < s < T \\ \mathbf{z}(t) = \mathbf{x} \\ (\mathbf{x}(T), T) \in \mathcal{B} \\ J_{(\mathbf{x}, t)}(\mathbf{u}) := \int_t^T L(\mathbf{z}(s), \mathbf{u}(s), s) ds + \lambda(\mathbf{z}(T), T) \end{array} \right. \quad (4.41)$$

In corrispondenza si ha la funzione *return*

$$(\mathbf{x}, t) \rightarrow V(\mathbf{x}, t) := \min_{\mathbf{u} \in \mathcal{U}} J_{(\mathbf{x}, t)}(\mathbf{u}) \quad (4.42)$$

che rappresenta il valore ottimale della funzionale obiettivo a partire dallo stato \mathbf{x} all'istante t .

Per ottenere un'equazione utile per il calcolo della funzione $V(\mathbf{x}, t)$ e di conseguenza il controllo ottimale $\mathbf{u}^*(t)$ in forma feedback, utilizzeremo i risultati sviluppati nel paragrafo precedente in relazione al caso discreto.

Più precisamente, si discretizza il problema (4.41) supponendo costanti le funzioni di stato e di controllo su ogni intervallo $[t, t + \delta t]$, con $\delta t > 0$; le derivate sono allora approssimate da rapporti incrementali e il sistema di stato diventa una relazione ricorrente, mentre l'integrale che definisce il funzionale obiettivo J si riduce ad una somma finita.

Applicando il principio di ottimalità, si ha quindi la seguente relazione ricorrente

$$\begin{aligned} V(\mathbf{x}, t) &= \min_{\mathbf{u}(t) \in \mathcal{U}} \left\{ L(\mathbf{x}, \mathbf{u}(t), t) \delta t + \min_{\mathbf{u}(t+\delta t), \dots} \left[\int_{t+\delta t}^T + \lambda \right] \right\} \\ &= \min_{\mathbf{u}(t) \in \mathcal{U}} \{ L(\mathbf{x}, \mathbf{u}(t), t) \delta t + V(\mathbf{x} + \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t) \delta t, t + \delta t) \} \end{aligned}$$

Nell'ipotesi che $V(\mathbf{x}, t)$ sia una funzione regolare (in altre parole, nell'ipotesi che le funzioni $\mathbf{f}(\mathbf{x}, t)$, $L(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t)$, $\lambda(\mathbf{x}, T)$ siano sufficientemente regolari), si ha

$$V(\mathbf{x} + \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t)\delta t, t + \delta t) = V(\mathbf{x}, t) + V_t\delta t + V_{\mathbf{x}}\mathbf{f}\delta t + O(\delta^2)$$

ove con $V_{\mathbf{x}}$ si è indicato il vettore riga $[\partial V/\partial x_1, \partial V/\partial x_2, \dots, \partial V/\partial x_n]$. Passando al limite per $\delta t \rightarrow 0$ e osservando che $V(\mathbf{x}, t)$ non dipende da \mathbf{u} , si ottiene la seguente equazione, nota come *equazione di Hamilton-Jacobi-Bellman* (HJB)

$$\min_{\mathbf{u}(t) \in \mathcal{U}(t)} \{L(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t) + V_{\mathbf{x}}(\mathbf{x}, t)\mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t)\} + V_t(\mathbf{x}, t) = 0 \quad (4.43)$$

Si ha, allora, il seguente risultato.

Teorema 4.1 (Programmazione dinamica) *Se l'equazione funzionale (HJB)*

$$V_t(\mathbf{x}, t) + \min_{\mathbf{u} \in \mathcal{U}} \{L(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t) + V_{\mathbf{x}}(\mathbf{x}, t)\mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t)\} = 0 \quad (4.44)$$

ha una soluzione che verifica le condizioni ai limiti

$$V(\mathbf{x}, T) = \lambda(\mathbf{x}, T) \quad \text{su } \mathcal{B} \quad (4.45)$$

allora il problema di ottimizzazione dinamica (4.41) ha una soluzione $\mathbf{u}^(\mathbf{x}, t)$ data da*

$$\mathbf{u}^*(\mathbf{x}, t) = \text{argomento del } \min_{\mathbf{u} \in \mathcal{U}} \{L + V_{\mathbf{x}}\mathbf{f}\} \quad (4.46)$$

L'equazione (HJB) è un'equazione alle derivate parziali del primo ordine che richiede ad ogni punto (\mathbf{x}, t) la risoluzione di un problema di minimo. La sua trattazione risulta, pertanto, semplificata quando tale problema di minimo può essere risolto in forma analitica; è il caso dei sistemi lineari e costo quadratico che analizzeremo nell'esempio successivo.

Un modo più sintetico di scrivere l'equazione (HJB) utilizza la seguente funzione, chiamata *funzione hamiltoniana* associata al problema di controllo (4.41)

$$\mathcal{H}(\mathbf{x}, \mathbf{u}, \mathbf{y}, t) := L(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t) + \mathbf{y}^T \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t) \quad (4.47)$$

ove $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^n$ è chiamato *vettore aggiunto*. Posto allora

$$\mathcal{H}^0(\mathbf{x}, \mathbf{y}, t) := \min_{\mathbf{u} \in \mathcal{U}} \mathcal{H}(\mathbf{x}, \mathbf{u}, \mathbf{y}, t)$$

l'equazione (HJB) può essere scritta nella seguente forma

$$V_t + \mathcal{H}^0(\mathbf{x}, V_{\mathbf{x}}^T, t) = 0$$

che è anche nota come *equazione di Hamilton-Jacobi*.

Esempio 4.11 (*Sistema lineare e costo quadratico*) Introduciamo il risultato incominciando dal problema particolare in una sola dimensione, corrispondente alla seguente equazione differenziale

$$\dot{x}(t) = x(t) + u(t) \quad (4.48)$$

e al seguente funzionale obiettivo da minimizzare

$$J(u) = \frac{1}{4}x^2(T) + \int_0^T \frac{1}{4}u^2(t) dt \quad (4.49)$$

Il tempo finale T è fissato e nessun vincolo è posto sulla funzione di stato $x(t)$ e di controllo $u(t)$. La funzione hamiltoniana assume in questo caso la seguente forma

$$\mathcal{H}(x(t), u(t), V_x, t) = \frac{1}{4}u^2(t) + V_x(x(t), t) [x(t) + u(t)] \quad (4.50)$$

e dal momento che il controllo non è vincolato, esso deve verificare la seguente condizione necessaria

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = \frac{1}{2}u^*(t) + V_x(x, t) = 0 \quad (4.51)$$

Osserviamo che

$$\frac{\partial^2 \mathcal{H}}{\partial u^2} = \frac{1}{2} > 0$$

e, quindi, il controllo che soddisfa la condizione (4.51) *minimizza* \mathcal{H} .

Dalla (4.51) si ricava

$$u^*(t) = -2V_x(x, t) \quad (4.52)$$

che, con sostituzione nell'equazione di Hamilton-Jacobi-Bellman, fornisce la seguente equazione

$$0 = V_t + \frac{1}{4}[-2V_x]^2 + V_x x(t) - 2[V_x]^2 = V_t - [V_x]^2 + V_x x(t) \quad (4.53)$$

La condizione ai limiti (4.45) diventa

$$V(x(T), T) = \frac{1}{4}x^2(T) \quad (4.54)$$

L'equazione (4.53) può essere risolta mediante il *metodo di separazione delle variabili*, che consiste nel cercare la soluzione nella seguente forma

$$V(x, t) = \frac{1}{2}P(t)x^2 \quad (4.55)$$

ove $P(t)$ è una funzione incognita da determinare.

Sostituendo in (4.53) le seguenti derivate

$$V_x(x, t) = P(t)x, \quad V_t(x, t) = \frac{1}{2}\dot{P}(t)x^2 \quad (4.56)$$

si ottiene

$$0 = \frac{1}{2}\dot{P}(t)x^2 - P^2x^2 + P(t)x^2 \quad (4.57)$$

Dovendo tale equazione essere verificata per ogni x , si ottiene la seguente equazione differenziale del primo ordine nella funzione incognita $P(t)$

$$\frac{1}{2}\dot{P}(t) - P^2 + P(t) = 0 \quad (4.58)$$

che è un caso particolare di *equazione di Riccati*.¹³

¹³Jacopo Francesco Riccati, matematico veneziano (1676–1754), considerò (*Acta eruditorum*, 1724) l'equazione particolare $y'(t) + t^{-n}y^2(t) - nt^{m+n-1} = 0$, con m e n costanti assegnate. Il nome di equazione di Riccati all'equazione $y'(t) = P(t)y^2 + Q(t)y + R(t)$ venne dato da D'Alembert nel 1763.

Dalla condizione ai limiti (4.54) si ricava inoltre la condizione

$$P(T) = \frac{1}{2} \quad (4.59)$$

Abbiamo in questo modo trovato che la funzione $P(T)$ è la soluzione del problema a valori iniziali (4.58), (4.59). In questo caso particolare è facile mostrare che la soluzione di tale problema è data dalla seguente funzione

$$P(t) = \frac{e^{(T-t)}}{e^{(T-t)} + e^{-(T-t)}} \quad (4.60)$$

e la legge di controllo ottimale è data da

$$u^*(t) = -2V_x(x, t) = -2P(t)x(t) \quad (4.61)$$

In Figura 4.18 è mostrata la funzione $P(t)$, il controllo ottimale $u^*(t)$ e la traiettoria $x^*(t)$ soluzione del sistema (4.48) in corrispondenza a $u(t) = u^*(t)$ e al valore iniziale $x(0) = 0.5$. I risultati rappresentati si riferiscono a $T = 3$. Osserviamo che dalla definizione (4.60) per $T \rightarrow \infty$ si ha $P(t) \rightarrow 1$; in corrispondenza la traiettoria ottimale è soluzione dell'equazione differenziale $\dot{x}^*(t) = x^*(t) - 2x^*(t) = -x^*(t)$, da cui $x^*(t) \rightarrow 0$ e $u^*(t) \rightarrow 0$ per $t \rightarrow \infty$. Consideriamo ora l'estensione dei risultati precedenti

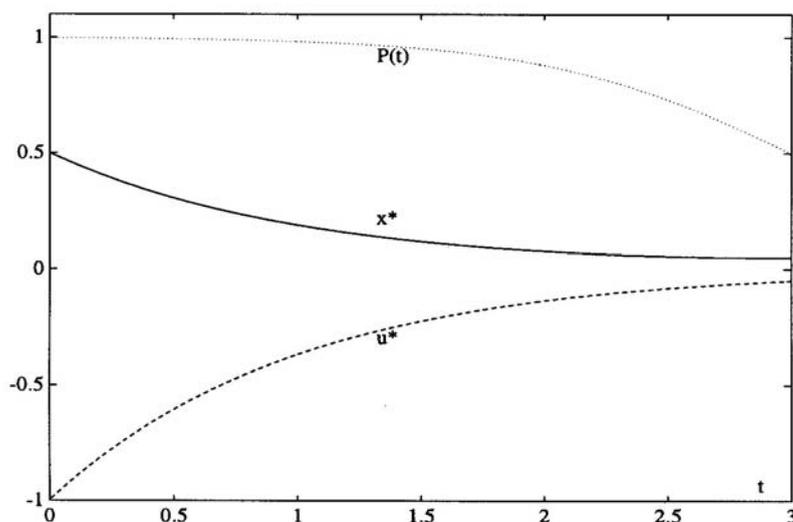


Figura 4.18: Rappresentazione del controllo ottimale $u^*(t)$, della traiettoria $x^*(t)$ e della funzione $P(t)$ corrispondente al problema di controllo (4.48), (4.49) con $x(0) = 0.5$ e $T = 3$.

al seguente problema in più dimensioni

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{x}(t)}{dt} = \mathbf{F}(t)\mathbf{x}(t) + \mathbf{G}\mathbf{u}(t), & \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n; \mathbf{u} \in \mathbb{R}^m \\ T: \text{fissato; stato finale } \mathbf{x}(T): \text{libero} \\ J(\mathbf{u}) = \frac{1}{2} \int_{t_0}^T [\mathbf{x}^T(s)\mathbf{Q}(s)\mathbf{x}(s) + \mathbf{u}^T(s)\mathbf{R}(s)\mathbf{u}(s)] ds + \frac{1}{2}\mathbf{x}^T(T)\mathbf{A}\mathbf{x}(T) \end{cases} \quad (4.62)$$

ove \mathbf{A} , \mathbf{Q} , \mathbf{R} sono matrici simmetriche definite positive, \mathbf{F} è una matrice di ordine n e \mathbf{G} di ordine m ; $\mathbf{Q}(t)$, $\mathbf{R}(t)$, $\mathbf{F}(t)$, $\mathbf{G}(t)$ sono funzioni derivabili sull'intervallo (t_0, T) . Le variabili di stato $\mathbf{x}(t)$ e di controllo $\mathbf{u}(t)$ sono supposte non vincolate.

L'hamiltoniana del problema è data da

$$\mathcal{H}(\mathbf{x}, \mathbf{u}, V_{\mathbf{x}}^T, t) = \frac{1}{2} \mathbf{x}^T(t) \mathbf{Q}(t) \mathbf{x}(t) + \frac{1}{2} \mathbf{u}^T(t) \mathbf{R}(t) \mathbf{u}(t) + V_{\mathbf{x}} [\mathbf{F}(t) \mathbf{x}(t) + \mathbf{G}(t) \mathbf{u}(t)] \quad (4.63)$$

Si ha quindi la seguente *condizione necessaria*

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{u}} = \mathbf{R}(t) \mathbf{u}(t) + \mathbf{G}^T(t) V_{\mathbf{x}}^T = 0 \quad (4.64)$$

Poiché la matrice

$$\frac{\partial^2 \mathcal{H}}{\partial \mathbf{u}^2} = \mathbf{R}(t)$$

è definita positiva e \mathcal{H} è una forma quadratica in \mathbf{u} , il controllo che soddisfa l'equazione (4.64) è un minimo (globale) del funzionale $\mathcal{H}(\mathbf{u})$. Risolvendo l'equazione (4.64), si ha

$$\mathbf{u}^*(t) = -\mathbf{R}^{-1}(t) \mathbf{G}^T(t) V_{\mathbf{x}}^T \quad (4.65)$$

che, sostituita nella definizione (4.63), fornisce la seguente uguaglianza

$$\mathcal{H}(\mathbf{x}, \mathbf{u}^*, V_{\mathbf{x}}^T, t) = \frac{1}{2} \mathbf{x}^T(t) \mathbf{Q}(t) \mathbf{x}(t) + V_{\mathbf{x}} \mathbf{F} \mathbf{x} - \frac{1}{2} V_{\mathbf{x}} \mathbf{G} \mathbf{R}^{-1} \mathbf{G}^T V_{\mathbf{x}}^T \quad (4.66)$$

L'equazione di Hamilton-Jacobi-Bellman diventa pertanto

$$V_t + \frac{1}{2} \mathbf{x}^T \mathbf{Q} \mathbf{x} + V_{\mathbf{x}} \mathbf{F} \mathbf{x} - \frac{1}{2} V_{\mathbf{x}} \mathbf{G} \mathbf{R}^{-1} \mathbf{G}^T V_{\mathbf{x}}^T = 0 \quad (4.67)$$

con la seguente condizione finale

$$V(\mathbf{x}, T) = \frac{1}{2} \mathbf{x}^T \mathbf{A} \mathbf{x} \quad (4.68)$$

La condizione (4.68) suggerisce la ricerca della soluzione $V(\mathbf{x}, t)$ della seguente forma

$$V(\mathbf{x}, t) = \frac{1}{2} \mathbf{x}^T \mathbf{P}(t) \mathbf{x}$$

con $\mathbf{P}(t)$ matrice simmetrica di ordine n da determinare. Tenendo conto che

$$V_t = \frac{1}{2} \mathbf{x}^T \frac{d\mathbf{P}}{dt} \mathbf{x}; \quad V_{\mathbf{x}} = \mathbf{x}^T \mathbf{P}(t)$$

per sostituzione in (4.67), si ottiene

$$\frac{1}{2} \mathbf{x}^T \frac{d\mathbf{P}}{dt} \mathbf{x} + \frac{1}{2} \mathbf{x}^T \mathbf{Q} \mathbf{x} - \frac{1}{2} \mathbf{x}^T \mathbf{P} \mathbf{G} \mathbf{R}^{-1} \mathbf{G}^T \mathbf{P} \mathbf{x} + \mathbf{x}^T \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{x} = 0 \quad (4.69)$$

La matrice prodotto $\mathbf{P} \mathbf{F}$ che appare nell'ultimo termine può essere scritta come somma della parte simmetrica e della parte non simmetrica, ossia nella seguente forma

$$\mathbf{P} \mathbf{F} = \frac{1}{2} [\mathbf{P} \mathbf{F} + (\mathbf{P} \mathbf{F})^T] + \frac{1}{2} [\mathbf{P} \mathbf{F} - (\mathbf{P} \mathbf{F})^T]$$

Si può allora mostrare facilmente che solo la parte simmetrica di $\mathbf{P} \mathbf{F}$ contribuisce nella somma (4.69), che può essere scritta quindi come segue

$$\frac{1}{2} \mathbf{x}^T \frac{d\mathbf{P}}{dt} \mathbf{x} + \frac{1}{2} \mathbf{x}^T \mathbf{Q} \mathbf{x} - \frac{1}{2} \mathbf{x}^T \mathbf{P} \mathbf{G} \mathbf{R}^{-1} \mathbf{G}^T \mathbf{P} \mathbf{x} + \frac{1}{2} \mathbf{x}^T \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{x} + \frac{1}{2} \mathbf{x}^T \mathbf{F}^T \mathbf{P} \mathbf{x} = 0 \quad (4.70)$$

L'equazione precedente deve essere verificata per ogni \mathbf{x} , per cui in definitiva $V(\mathbf{x}, t)$ è soluzione dell'equazione di ottimalità se la funzione $\mathbf{P}(t)$ è la soluzione del seguente problema a valori iniziali per un sistema di equazioni differenziali

$$\boxed{\begin{aligned} \frac{d\mathbf{P}}{dt} + \mathbf{F}^T(t)\mathbf{P}(t) + \mathbf{P}(t)\mathbf{F}(t) - \mathbf{P}(t)\mathbf{G}(t)\mathbf{R}^{-1}\mathbf{G}^T(t)\mathbf{P}(t) + \mathbf{Q}(t) &= 0 \\ \mathbf{P}(T) &= \mathbf{A} \end{aligned}} \quad (4.71)$$

che rappresenta l'estensione al caso di più dimensioni dell'*equazione di Riccati*. Osserviamo che, dal momento che la matrice \mathbf{P} è simmetrica, è sufficiente l'integrazione, da $t = T$ a $t = t_0$, di $n(n+1)/2$ equazioni differenziali.

Una volta risolto numericamente il problema a valori iniziali (4.71), la legge di controllo ottimale $\mathbf{u}^*(\mathbf{x}, t)$ è ottenuta in forma chiusa risolvendo il seguente sistema lineare simmetrico

$$\boxed{\mathbf{R} \mathbf{u}^*(\mathbf{x}, t) = -\mathbf{G}^T \mathbf{P} \mathbf{x}^*(t)} \quad (4.72)$$

ove la variabile di stato $\mathbf{x}^*(t)$ è ottenuta risolvendo il sistema di stato (4.62) con $\mathbf{u}(t) = \mathbf{u}^*(t)$.

Come illustrazione, consideriamo il problema di controllo corrispondente al seguente sistema di stato

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = x_2(t) \\ \dot{x}_2 = 2x_1(t) - x_2(t) + u(t) \end{cases} \quad (4.73)$$

e al seguente funzionale da minimizzare

$$J(u) = \frac{1}{2} \int_0^T [2x_1^2(t) + x_2^2(t) + \frac{1}{2}u^2(t)] dt \quad (4.74)$$

Per tale problema si ha

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 2 & -1 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{G} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{Q} = \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{R} = \frac{1}{2}$$

e la matrice \mathbf{A} è la matrice nulla. L'equazione di Riccati (4.71) corrisponde in questo caso al seguente sistema differenziale per le componenti p_{ij} della matrice \mathbf{P}

$$\begin{cases} \dot{p}_{11}(t) = 2[p_{12}^2(t) - 2p_{12}(t) - 1] \\ \dot{p}_{12}(t) = 2p_{12}(t)p_{22}(t) - p_{11}(t) + p_{12}(t) - 2p_{22}(t) \\ \dot{p}_{22}(t) = 2p_{22}^2(t) - 2p_{12}(t) + 2p_{22}(t) - 1 \end{cases} \quad (4.75)$$

con le condizioni ai limiti $p_{11}(T) = p_{12}(T) = p_{22}(T) = 0$.

La legge di controllo ottimale è data da

$$u^*(t) = -2[p_{12}(t), p_{22}(t)] \mathbf{x}(t) \quad (4.76)$$

ove $\mathbf{x} = [x_1, x_2]^T$. In Figura 4.19 è rappresentata la soluzione dell'equazione di Riccati, il controllo ottimale e le corrispondenti traiettorie per $\mathbf{x}(0) = [-4, 4]^T$ e $T = 15$.

Le equazioni differenziali sono risolte mediante un metodo di Runge-Kutta-Fehlberg a passo variabile (cfr. [240]). ■

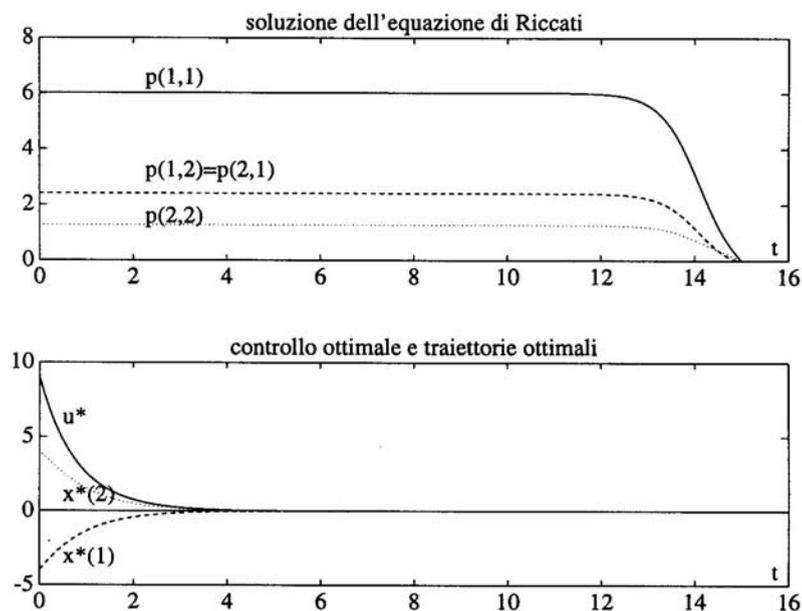


Figura 4.19: Rappresentazione della soluzione del problema di controllo relativo all'equazione di stato (4.73) e al funzionale costo (4.74).

4.4 Principio del minimo di Pontryagin

Il principio del minimo di Pontryagin rappresenta l'estensione al problema del minimo (o del massimo) di un funzionale della nota condizione necessaria per l'esistenza di un punto estremo (minimo o massimo) locale di una funzione di variabile reale.

Ricordiamo brevemente che una funzione $f(x)$ ha un *minimo* (rispettivamente un *massimo*) *locale* in x^* , con x^* punto interno al dominio di definizione di $f(x)$, quando in un intorno $I_\epsilon \equiv: |x - x^*| \leq \epsilon$, $\epsilon > 0$ opportuno, si ha

$$f(x^*) \leq f(x) \quad (\text{rispettivamente } f(x^*) \geq f(x)) \quad \forall x \in I_\epsilon$$

Se la funzione $f(x)$ è derivabile, si dimostra che in un punto x^* di estremo locale deve essere verificata la condizione $f'(x^*) = 0$, che rappresenta quindi una *condizione necessaria* per l'esistenza di punti di minimo, o massimo, locali.

In effetti, per $\delta \neq 0$ si considera lo sviluppo in serie di Taylor della funzione $f(x)$ intorno al punto $x = x^*$

$$f(x^* + \delta) = f(x^*) + \delta f'(x^*) + O(\delta^2)$$

dal quale si vede che per $|\delta|$ sufficientemente piccolo l'incremento della funzione $f(x^* + \delta) - f(x^*)$ ha lo stesso segno di $\delta f'(x^*)$. Essendo il segno di δ arbitrario, si vede che in un punto di estremo locale questo è possibile solo se $f'(x^*) = 0$. Brevemente, si dice anche che in un punto di estremo locale deve essere nulla la variazione infinitesima $df = f'(x^*) dx$ corrispondente ad una generica variazione infinitesima della variabile indipendente x .

Le radici x^* dell'equazione $f'(x) = 0$ sono dette *punti stazionari*, e non corrispondono necessariamente a punti di estremo locale (in effetti possono essere punti di flesso con tangente orizzontale). La natura esatta di un punto stazionario può essere ricavata dallo studio delle derivate successive; se ad esempio, in particolare, $f''(x^*) > 0$, allora x^* è un punto di minimo.

Con l'obiettivo di introdurre in maniera graduale il principio di Pontryagin, ossia dapprima nel caso discreto e successivamente nel caso continuo, incominceremo a considerare l'estensione dei risultati precedenti al caso di funzioni in più variabili e in presenza di vincoli. Le notazioni utilizzate sono motivate dalle successive applicazioni ai problemi di controllo.

Problemi senza vincoli Se la funzione $L(\mathbf{u})$ è definita per ogni $\mathbf{u} \in \mathbb{R}^m$, $m \geq 1$, ed è derivabile su tutto \mathbb{R}^m , la *condizione necessaria per un minimo* è la seguente

$$\boxed{\frac{\partial L}{\partial \mathbf{u}} = 0} \iff \frac{\partial L}{\partial u_i} = 0, \quad i = 1, 2, \dots, m \quad (4.77)$$

ossia l'annullarsi del gradiente della funzione $L(\mathbf{u})$.

In analogia al caso unidimensionale, la condizione (4.77) è ottenuta osservando che la variazione infinitesima $dL = L_{\mathbf{u}} d\mathbf{u}$, corrispondente ad una variazione arbitraria $d\mathbf{u}$, deve essere nulla in un punto di minimo.

I punti \mathbf{u}^* che verificano la condizione (4.77) sono detti *punti stazionari*.

Indicata con $\partial^2 L / \partial \mathbf{u}^2$ la matrice *hessiana*, ossia la matrice di elementi $\partial^2 L / \partial u_i \partial u_j$, per $i, j = 1, 2, \dots, m$, un punto stazionario \mathbf{u}^* per il quale la matrice hessiana è *definita positiva* è un punto di minimo; analogamente, se l'hessiana è definita negativa, è un punto di massimo. Quando la matrice hessiana è singolare il punto \mathbf{u}^* è detto un punto *singolare* e sono necessarie ulteriori informazioni per stabilire se il punto è un minimo.

Esempio 4.12 Come illustrazione, consideriamo i seguenti casi di funzioni $L(u_1, u_2)$.

(a) *minimo*

$$L(u_1, u_2) := \mathbf{u}^T \mathbf{A} \mathbf{u} = [u_1, u_2] \begin{bmatrix} 1 & -1 \\ -1 & 4 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix}$$

Gli autovalori della matrice hessiana, che in questo caso coincide con la matrice \mathbf{A} , sono dati da $\lambda_1 \approx 0.697$, $\lambda_2 \approx 4.3$ e quindi la matrice è definita positiva. Il punto $\mathbf{u}^* = [0, 0]^T$ è quindi un punto di minimo.

(b) *punto sella*

$$L(u_1, u_2) := \mathbf{u}^T \mathbf{A} \mathbf{u} = [u_1, u_2] \begin{bmatrix} -1 & 1 \\ 1 & 3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix}$$

Gli autovalori di \mathbf{A} sono $\lambda_1 \approx -1.23$ e $\lambda_2 \approx 3.23$ e il punto $\mathbf{u}^* = [0, 0]^T$ è un punto sella; la Figura 4.20 fornisce un'illustrazione attraverso le curve di livello $L(\mathbf{u}) = k$.

(c) *punto singolare* $L(\mathbf{u}) = (u_1 - u_2^2)(u_1 - 3u_2^2)$. Gli autovalori sono non negativi, ma uno di essi è zero (cfr. Figura 4.20).

■

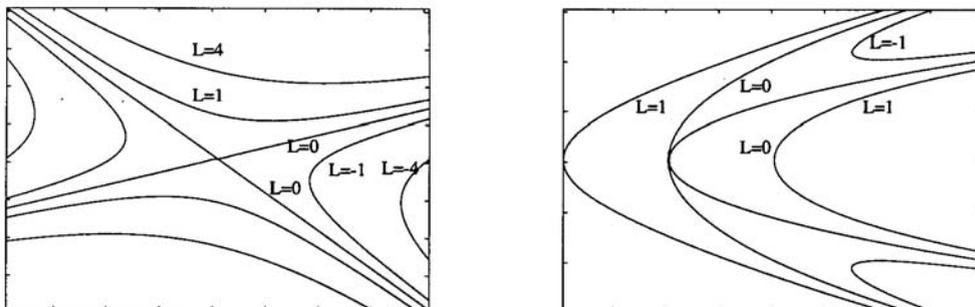


Figura 4.20: Illustrazione mediante le curve di livello $L(\mathbf{u}) = k$ di un punto sella e rispettivamente di un punto singolare.

Problemi con vincoli di uguaglianza Sia $L(\mathbf{x}, \mathbf{u})$, con $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ e $\mathbf{u} \in \mathbb{R}^m$, una funzione da minimizzare rispetto ai parametri di controllo \mathbf{u} , mentre i parametri di stato \mathbf{x} sono determinati a partire dai parametri \mathbf{u} attraverso i seguenti insiemi di *vincoli*

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}; \mathbf{u}) = 0 \iff \begin{cases} f_1(x_1, \dots, x_n; u_1, \dots, u_m) = 0 \\ \vdots \\ f_i(x_1, \dots, x_n; u_1, \dots, u_m) = 0 \\ \vdots \\ f_n(x_1, \dots, x_n; u_1, \dots, u_m) = 0 \end{cases} \quad (4.78)$$

ove $f_i(\mathbf{x}; \mathbf{u})$ sono funzioni assegnate e definite su \mathbb{R}^{n+m} .

Il problema che si considera è quindi il seguente

$$\min_{\mathbf{u} \in \mathbb{R}^m} L(\mathbf{x}; \mathbf{u}) \quad (4.79)$$

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}; \mathbf{u}) = 0 \quad (4.80)$$

Per il seguito supporremo le funzioni $L(\mathbf{x}; \mathbf{u})$ e $\mathbf{f}(\mathbf{x}; \mathbf{u})$ derivabili; inoltre la matrice jacobiana $\mathbf{f}_{\mathbf{x}}$, ossia la matrice $n \times n$ di elementi $\partial f_i / \partial x_j$, $i, j = 1, \dots, n$, è supposta *non singolare*. Quest'ultima ipotesi assicura che la condizione (4.80) definisce le variabili \mathbf{x} come funzioni implicite delle variabili \mathbf{u} .

Un punto *stazionario* per il problema (4.79)-(4.80) è un punto nel quale è nulla la variazione infinitesima $dL = 0$ corrispondente ad una variazione infinitesima arbitraria $d\mathbf{u}$, con la condizione che $d\mathbf{x}$ sia tale che $d\mathbf{f} = 0$. Tenendo conto che

$$dL = L_{\mathbf{x}} d\mathbf{x} + L_{\mathbf{u}} d\mathbf{u} \quad (4.81)$$

$$d\mathbf{f} = \mathbf{f}_{\mathbf{x}} d\mathbf{x} + \mathbf{f}_{\mathbf{u}} d\mathbf{u} \quad (4.82)$$

ricavando $d\mathbf{x}$ dalla (4.82) e sostituendo nella (4.81), si ottiene

$$dL = (L_{\mathbf{u}} - L_{\mathbf{x}} \mathbf{f}_{\mathbf{x}}^{-1} \mathbf{f}_{\mathbf{u}}) d\mathbf{u} \quad (4.83)$$

e quindi la seguente *condizione necessaria*

$$\boxed{L_{\mathbf{u}} - L_{\mathbf{x}} \mathbf{f}_{\mathbf{x}}^{-1} \mathbf{f}_{\mathbf{u}} = 0} \quad (4.84)$$

Tali m equazioni, insieme con le n equazioni (4.80), determinano le m variabili \mathbf{u} e le n variabili \mathbf{x} nei punti stazionari. Per maggiore chiarezza, osserviamo che la (4.84) rappresenta la derivata parziale di L rispetto a \mathbf{u} , *quando si mantiene \mathbf{f} costante*, mentre $L_{\mathbf{u}}$ rappresenta la derivata parziale di L rispetto a \mathbf{u} , *quando \mathbf{x} è considerato costante*.

Un altro modo (equivalente al precedente) per ottenere la condizione (4.84) consiste nell'osservare che in un punto stazionario le due equazioni $dL = 0$ e $d\mathbf{f} = 0$ in $d\mathbf{x}$ e $d\mathbf{u}$, con dL e $d\mathbf{f}$ definite rispettivamente in (4.81) e (4.82), devono essere consistenti.

Trattandosi di un sistema omogeneo, la consistenza equivale alla dipendenza lineare dei due vettori $[L_{\mathbf{x}}, L_{\mathbf{u}}]$ e $[\mathbf{f}_{\mathbf{x}}, \mathbf{f}_{\mathbf{u}}]$, ossia all'esistenza di un vettore $\mathbf{y} = [y_1, y_2, \dots, y_n]^T$ tale che

$$L_{\mathbf{x}} + \mathbf{y}^T \mathbf{f}_{\mathbf{x}} = 0 \quad n \text{ equazioni} \quad (4.85)$$

$$L_{\mathbf{u}} + \mathbf{y}^T \mathbf{f}_{\mathbf{u}} = 0 \quad m \text{ equazioni} \quad (4.86)$$

Dall'equazione (4.85) si ottiene $\mathbf{y}^T = -L_{\mathbf{x}}(\mathbf{f}_{\mathbf{x}})^{-1}$ e sostituendo nella (4.86) si riottiene la condizione (4.84).

Segnaliamo la seguente interessante interpretazione del vettore \mathbf{y} . Se nelle uguaglianze (4.81) e (4.82) poniamo $d\mathbf{u} = 0$ e eliminiamo $d\mathbf{x}$, si ottiene

$$-\mathbf{y}^T = L_{\mathbf{x}}(\mathbf{f}_{\mathbf{x}})^{-1} = \frac{\partial L}{\partial \mathbf{f}}$$

Ossia, le componenti del vettore \mathbf{y} sono le derivate parziali di L rispetto a \mathbf{f} , quando \mathbf{u} è costante; esse rappresentano quindi dei *fattori di sensitività* della funzione obiettivo L rispetto ai vincoli \mathbf{f} .

Analizziamo, infine, un terzo modo per ottenere la condizione (4.84), noto come *metodo dei moltiplicatori di Lagrange* e sulla base del quale introdurremo successivamente la condizione di ottimalità per un problema di controllo.

Consideriamo la seguente funzione obiettivo, ottenuta "aggiungendo" i vincoli (4.78) alla funzione obiettivo $L(\mathbf{x}, \mathbf{u})$ mediante un insieme di moltiplicatori indeterminati y_1, \dots, y_n (detti i moltiplicatori di Lagrange)

$$\mathcal{H}(\mathbf{x}, \mathbf{u}, \mathbf{y}) := L(\mathbf{x}, \mathbf{u}) + \sum_{i=1}^n y_i f_i(\mathbf{x}, \mathbf{u}) = L(\mathbf{x}, \mathbf{u}) + \mathbf{y}^T \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}) \quad (4.87)$$

La variazione di \mathcal{H} rispetto alle variazioni infinitesimali $d\mathbf{x}$ e $d\mathbf{u}$ è data da

$$d\mathcal{H} = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{x}} d\mathbf{x} + \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{u}} d\mathbf{u} \quad \text{con} \quad \begin{cases} \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{x}} = \frac{\partial L}{\partial \mathbf{x}} + \mathbf{y}^T \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{x}} \\ \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{u}} = \frac{\partial L}{\partial \mathbf{u}} + \mathbf{y}^T \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{u}} \end{cases} \quad (4.88)$$

Supponiamo ora di avere scelto un vettore di riferimento \mathbf{u} e di aver determinato il vettore \mathbf{x} che verifica i vincoli (4.78); in corrispondenza si ha $\mathcal{H} = L$. Dal momento che si è interessati ad

esaminare le variazioni di \mathcal{H} (e quindi di L) rispetto alle variazioni del vettore \mathbf{u} , è conveniente scegliere il vettore \mathbf{y} , in maniera che

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{x}} = 0 \Rightarrow \mathbf{y}^T = -\frac{\partial L}{\partial \mathbf{x}} \left(\frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{x}} \right)^{-1} \quad (4.89)$$

che coincide con la scelta vista in precedenza. Ne segue il seguente risultato

$$dL \equiv d\mathcal{H} = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{u}} d\mathbf{u} \quad (4.90)$$

dal quale si ha che $\partial \mathcal{H} / \partial \mathbf{u}$ è il gradiente di L rispetto a \mathbf{u} , quando è verificato il vincolo $\mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}) = 0$.

In un punto stazionario si avrà allora la condizione

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{u}} d\mathbf{u} \equiv \frac{\partial L}{\partial \mathbf{u}} + \mathbf{y}^T \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{u}} = 0$$

Riassumendo, per il problema di minimo (4.79), (4.80) si hanno le seguenti *condizioni necessarie di stazionarietà*

$$\boxed{\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{y}} &= \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}) = 0 \\ \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{x}} &= \frac{\partial L}{\partial \mathbf{x}} + \mathbf{y}^T \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{x}} = 0 \\ \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{u}} &= \frac{\partial L}{\partial \mathbf{u}} + \mathbf{y}^T \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{u}} = 0 \end{aligned}} \quad (4.91)$$

ove $\mathcal{H} = L(\mathbf{x}, \mathbf{u}) + \mathbf{y}^T \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u})$. Le (4.91) sono $2n + m$ equazioni nelle $2n + m$ incognite \mathbf{x} , \mathbf{y} e \mathbf{u} .

Condizioni sufficienti per l'esistenza di un minimo possono essere ottenute analizzando gli autovalori della matrice hessiana $\partial^2 L / \partial \mathbf{u}^2$.

Esempio 4.13 Come illustrazione, consideriamo il problema del calcolo del minimo della seguente funzione nella variabile $u \in \mathbb{R}$

$$L(x, u) = \frac{1}{2} \left(\frac{x^2}{a^2} + \frac{u^2}{b^2} \right)$$

ove $x \in \mathbb{R}$ verifica il seguente vincolo

$$f(x, u) = c - xu = 0$$

e a, b e c sono costanti positive assegnate. Le curve di livello $L(x, u) = k$ sono delle ellissi, mentre $c - xu = 0$ è un'iperbole equilatera. Il valore minimo di L si ottiene quindi quando l'ellisse è tangente alla iperbole.

Utilizzando il metodo dei moltiplicatori di Lagrange, si ha

$$\mathcal{H}(x, u, y) := \frac{1}{2} \left(\frac{x^2}{a^2} + \frac{u^2}{b^2} \right) + y(c - xu)$$

da cui le seguenti condizioni necessarie

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial y} = c - xu = 0, \quad \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x} = \frac{x}{a^2} - yu = 0, \quad \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = \frac{u}{b^2} - yx = 0$$

Si trova facilmente

$$x^* = \pm\sqrt{\frac{ac}{b}}, \quad u^* = \pm\sqrt{\frac{bc}{a}}, \quad y^* = \frac{1}{ab}, \quad L^* = \frac{c}{ab}$$

Dalla matrice hessiana $\partial^2 L/\partial u^2$ si può verificare che i valori u^* corrispondono a due punti di minimo nei quali la funzione obiettivo assume lo stesso valore.

Osserviamo anche che

$$y^* = \frac{\partial L^*}{\partial c}$$

e quindi y^* è il coefficiente di sensitività del valore ottimale L^* rispetto alla variazione del vincolo.

Come ulteriore esempio, si consideri il caso generale di una *funzione obiettivo quadratica e vincoli lineari*, ossia il seguente problema (cfr. per analogia l'Esempio 4.11)

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{u} \in \mathbb{R}^m} L(\mathbf{x}, \mathbf{u}) &= \frac{1}{2}(\mathbf{x}^T \mathbf{Q} \mathbf{x} + \mathbf{u}^T \mathbf{R} \mathbf{u}) \\ \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}) = \mathbf{x} + \mathbf{G} \mathbf{u} + \mathbf{c} &= 0, \quad \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n \end{aligned} \quad (4.92)$$

ove \mathbf{Q} , \mathbf{R} sono matrici simmetriche definite positive e \mathbf{G} , \mathbf{c} sono rispettivamente una matrice di ordine m ed un vettore di ordine n assegnati.

Lasciamo come esercizio la verifica dei seguenti risultati

$$\mathbf{u}^* = -(\mathbf{R} + \mathbf{G}^T \mathbf{Q} \mathbf{G})^{-1} \mathbf{G}^T \mathbf{Q} \mathbf{c}; \quad \mathbf{x}^* = -(\mathbf{I} - \mathbf{G}(\mathbf{R} + \mathbf{G}^T \mathbf{Q} \mathbf{G})^{-1} \mathbf{G}^T \mathbf{Q}) \mathbf{c}$$

In questo caso quindi il calcolo dei vettori \mathbf{u}^* , \mathbf{x}^* è ricondotto alla risoluzione di due sistemi lineari. Si verifichi inoltre che $\mathbf{y}^T = \partial L(\mathbf{x}^*, \mathbf{u}^*)/\partial \mathbf{c}$. ■

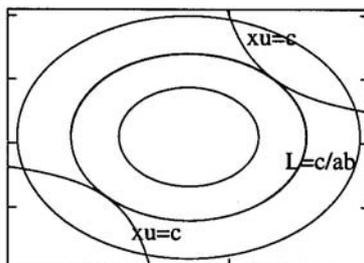


Figura 4.21: Esempio di minimizzazione con vincoli di uguaglianza.

Metodi numerici In generale, le equazioni (4.91), corrispondenti alle condizioni necessarie di ottimalità, non possono essere risolte in maniera analitica, ma richiedono l'utilizzo di opportuni metodi numerici.

Rinviando ad esempio a [240] per maggiori dettagli, ci limiteremo a fornire l'idea di tali metodi, considerando in particolare il *metodo del gradiente*.

Ricordiamo che il metodo del gradiente è un metodo iterativo che a partire da un vettore di tentativo \mathbf{u}^0 genera una successione di vettori $\{\mathbf{u}^k\}$, ciascuno dei quali è ottenuto mediante

una minimizzazione unidimensionale lungo la direzione del gradiente. Se il metodo converge, il limite della successione è un punto di stazionarietà, ossia uno zero dell'equazione $\partial\mathcal{H}/\partial\mathbf{u} = 0$.

I passi necessari per calcolare il vettore \mathbf{u}^{k+1} a partire dal vettore \mathbf{u}^k possono essere riassunti nel seguente modo, che esponiamo in una forma adatta alla generalizzazione ai problemi di controllo.

- (a) Si calcola il vettore \mathbf{x}^k soluzione del sistema di equazioni

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}^k, \mathbf{u}^k) = 0 \quad (4.93)$$

- (b) Si calcola il vettore \mathbf{y}^k risolvendo il seguente sistema lineare (cfr. (4.89))

$$\left(\frac{\partial\mathbf{f}}{\partial\mathbf{x}}\right)^T \mathbf{y}^k = \left(-\frac{\partial L}{\partial\mathbf{x}}\right)^T \quad (4.94)$$

- (c) Si calcola, per $\mathbf{u} = \mathbf{u}^k$, $\mathbf{x} = \mathbf{x}^k$ e $\mathbf{y} = \mathbf{y}^k$, il vettore gradiente

$$\left(\frac{\partial\mathcal{H}}{\partial\mathbf{u}}\right)_k = \left(\frac{\partial L}{\partial\mathbf{u}}\right)_k + (\mathbf{y}^k)^T \left(\frac{\partial\mathbf{f}}{\partial\mathbf{u}}\right)_k \quad (4.95)$$

- (d) Si calcola il nuovo vettore \mathbf{u}^{k+1} mediante la seguente formula

$$\mathbf{u}^{k+1} = \mathbf{u}^k - \lambda_k \left(\frac{\partial\mathcal{H}}{\partial\mathbf{u}}\right)_k \quad (4.96)$$

ove λ_k è un parametro da scegliere convenientemente. In particolare, quando esso è ottenuto in maniera che il punto \mathbf{u}^{k+1} sia il minimo di L lungo la direzione del gradiente, si ha il metodo della massima discesa (*steepest descent*).

La procedura precedente prosegue fino a che la norma del gradiente è inferiore ad una precisione ϵ prefissata. La risoluzione del sistema (4.93) (in generale non lineare) e del sistema lineare (4.94) rappresentano la parte computazionalmente più onerosa dell'algoritmo. Dal punto di vista pratico è quindi importante ridurre al minimo il numero delle iterazioni. Tale risultato può essere ottenuto (cfr. ad esempio [241]) mediante la costruzione di direzioni di discesa tra loro coniugate o l'utilizzo delle direzioni fornite dal metodo di Newton.

I risultati che abbiamo analizzato in precedenza in relazione ai problemi di ottimizzazione con vincoli di uguaglianza possono essere estesi in maniera conveniente ai problemi con vincoli di disuguaglianza. Per una trattazione generale, che richiede un'introduzione adeguata alla programmazione convessa, si veda ad esempio [240] e la relativa bibliografia.

4.4.1 Problemi di controllo discreti

Sistemi ad un solo stato Come introduzione al caso generale, consideriamo il caso semplice di un sistema ad un solo stato. Un sistema, descritto dalla variabile di stato $\mathbf{x}(t) \in \mathbb{R}^n$, si trova inizialmente nello stato $\mathbf{x}(0)$ e mediante la decisione descritta dal vettore di controllo $\mathbf{u}(t) \in \mathbb{R}^m$ viene portato allo stato $\mathbf{x}(1)$ attraverso la seguente relazione

$$\mathbf{x}(1) = \mathbf{f}(0, \mathbf{x}(0), \mathbf{u}(0)) \quad (4.97)$$

ove \mathbf{f} è una funzione assegnata.

Il problema di controllo consiste nello scegliere $\mathbf{u}(0)$ in modo da minimizzare la seguente funzione obiettivo

$$J(\mathbf{x}, \mathbf{u}) := L(0, \mathbf{x}(0), \mathbf{u}(0)) + \lambda(\mathbf{x}(1)) \quad (4.98)$$

ove L e λ sono funzioni assegnate, con il vincolo $\mathbf{x}(1) = \mathbf{f}(0, \mathbf{x}(0), \mathbf{u}(0))$.

Il problema da risolvere è allora del tutto analogo a quelli di ottimizzazione con vincoli di uguaglianza che abbiamo considerato nel paragrafo precedente. Possiamo pertanto ottenere le condizioni necessarie di ottimalità utilizzando la tecnica dei moltiplicatori di Lagrange. Per convenienza, considereremo la seguente funzione “aumentata”

$$\bar{J} := L(0, \mathbf{x}(0), \mathbf{u}(0)) + \mathbf{y}^T(1) [\mathbf{f}(0, \mathbf{x}(0), \mathbf{u}(0)) - \mathbf{x}(1)] + \lambda(\mathbf{x}(1)) \quad (4.99)$$

che, posto

$$\mathcal{H}(0, \mathbf{x}(0), \mathbf{u}(0), \mathbf{y}(1)) = L(0, \mathbf{x}(0), \mathbf{u}(0)) + \mathbf{y}^T(1) \mathbf{f}(0, \mathbf{x}(0), \mathbf{u}(0)) \quad (4.100)$$

può essere riscritta nel seguente modo

$$\bar{J} = \mathcal{H}(0, \mathbf{x}(0), \mathbf{u}(0), \mathbf{y}(1)) + \lambda(\mathbf{x}(1)) - \mathbf{y}^T(1) \mathbf{x}(1) \quad (4.101)$$

Consideriamo ora una variazione infinitesima in \bar{J} dovuta a variazioni infinitesime in $\mathbf{u}(0)$, $\mathbf{x}(0)$ e $\mathbf{x}(1)$

$$d\bar{J} = \frac{\partial \mathcal{H}(0)}{\partial \mathbf{u}(0)} d\mathbf{u}(0) + \frac{\partial \mathcal{H}(0)}{\partial \mathbf{x}(0)} d\mathbf{x}(0) + \left[\frac{\partial \lambda}{\partial \mathbf{x}(1)} - \mathbf{y}^T(1) \right] d\mathbf{x}(1) \quad (4.102)$$

Per evitare di calcolare, dall'equazione (4.97), $d\mathbf{x}(1)$ in termini di $\mathbf{u}(0)$, si *sceglie*

$$\mathbf{y}^T(1) = \frac{\partial \lambda}{\partial \mathbf{x}(1)} \quad (4.103)$$

Con tale scelta, si ha la relazione

$$d\bar{J} = \frac{\partial \mathcal{H}(0)}{\partial \mathbf{u}(0)} d\mathbf{u}(0) + \frac{\partial \mathcal{H}(0)}{\partial \mathbf{x}(0)} d\mathbf{x}(0) \quad (4.104)$$

dalla quale si vede che $\partial \mathcal{H}(0)/\partial \mathbf{u}(0)$ è il gradiente di J rispetto a $\mathbf{u}(0)$, quando $\mathbf{x}(0)$ è mantenuto costante e soddisfacente (4.97), e $\partial \mathcal{H}(0)/\partial \mathbf{x}(0)$ è il gradiente di J rispetto a $\mathbf{x}(0)$, quando $\mathbf{u}(0)$ è mantenuto costante e soddisfacente (4.97). In particolare, quando il vettore iniziale $\mathbf{x}(0)$ è assegnato, si ha $d\mathbf{x}(0) = 0$.

In definitiva, se $\mathbf{x}(0)$ è assegnato, le condizioni di ottimalità sono date dall'equazione di stato (4.97), dall'equazione (4.103) e dall'annullarsi del gradiente

$$\frac{\partial \mathcal{H}(0)}{\partial \mathbf{u}(0)} = 0 \quad (4.105)$$

Osserviamo che tali condizioni corrispondono a $n + n + m$ equazioni per le $n + n + m$ incognite $\mathbf{x}(1)$, $\mathbf{y}(1)$ e $\mathbf{u}(0)$.

Sistemi a più stati Le considerazioni sviluppate nel paragrafo precedente possono essere facilmente generalizzate al caso di un problema di controllo discreto a più stati, definito dalle seguenti equazioni alle differenze

$$\mathbf{x}(t+1) = \mathbf{f}(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)), \quad \mathbf{x}(0) \text{ assegnato}, \quad t = 0, \dots, T-1 \quad (4.106)$$

con $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ e $\mathbf{u} \in \mathbb{R}^m$, e dalla seguente funzione obiettivo

$$J(\mathbf{x}, \mathbf{u}) = \sum_{t=0}^{T-1} L(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) + \lambda(\mathbf{x}(T)) \quad (4.107)$$

Procedendo in maniera del tutto analoga, posto

$$\mathcal{H}(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) := L(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) + \mathbf{y}^T(t+1)\mathbf{f}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)), \quad t = 0, \dots, T-1 \quad (4.108)$$

si trovano le seguenti condizioni necessarie di ottimalità

$$\mathbf{x}(t+1) = \mathbf{f}(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) \quad t = 0, \dots, T-1 \quad (4.109)$$

$$\mathbf{y}(t) = \left[\frac{\partial \mathbf{f}(t)}{\partial \mathbf{x}(t)} \right]^T \mathbf{y}(t+1) + \left[\frac{\partial L(t)}{\partial \mathbf{x}(t)} \right]^T, \quad t = 1, \dots, T-1 \quad (4.110)$$

$$\frac{\partial \mathcal{H}(t)}{\partial \mathbf{u}(t)} = \frac{\partial L(t)}{\partial \mathbf{u}(t)} + \mathbf{y}^T(t+1) \frac{\partial \mathbf{f}(t)}{\partial \mathbf{u}(t)} = 0, \quad t = 0, \dots, T-1 \quad (4.111)$$

$$\mathbf{x}(0) \text{ assegnato}, \quad \mathbf{y}(T) = \left[\frac{\partial \lambda}{\partial \mathbf{x}(T)} \right]^T \quad (4.112)$$

Il vettore \mathbf{y} è chiamato il *vettore di stato aggiunto* e le equazioni alle differenze (4.110) costituiscono il *sistema di stato aggiunto*.

La funzione \mathcal{H} è chiamata la *hamiltoniana* del problema. Osserviamo che le equazioni (4.109) e (4.110) sono *accoppiate*, dal momento che $\mathbf{u}(t)$ dipende da $\mathbf{y}(t)$ attraverso (4.111), e i coefficienti di (4.110) dipendono, in generale, da $\mathbf{x}(t)$ e $\mathbf{u}(t)$.

Tenendo presenti le condizioni (4.112), si ha che le equazioni precedenti costituiscono un *problema ai limiti (two-point boundary-value problem)*, la cui soluzione può essere ottenuta, in generale, mediante metodi numerici di tipo shooting; in maniera schematica (cfr. [241]) si considera la famiglia di problemi a valori iniziali ottenuta ponendo $\mathbf{y}(0) = \mathbf{s}$, con \mathbf{s} vettore da determinare in maniera che la soluzione $\mathbf{y}(t, \mathbf{s})$ delle equazioni (4.109), (4.110) e (4.111) verifichi per $t = T$ la condizione (4.112).

Esempio 4.14 Come illustrazione, riprendiamo l'Esempio 4.10 relativo ad una terapia ottimale di un tumore mediante radiazioni.

N tumori situati in differenti posizioni vengono irradiati mediante una quantità fissata A di radiazioni. Si tratta di trovare la quantità $u(k)$ con cui irradiare la locazione k in modo da distruggere il massimo numero di cellule cancerose.

Il problema può essere formulato come problema di minimo della funzione

$$J = \sum_{k=0}^{N-1} u(k)^{1/2} \quad (4.113)$$

con il vincolo

$$\sum_{k=0}^{N-1} u(k) = A \quad (4.114)$$

Tale problema è equivalente al problema di controllo corrispondente alla seguente equazione di stato

$$x(k+1) = x(k) - u(k)$$

con le seguenti condizioni, rispettivamente iniziale e finale

$$x(0) = A, \quad x(N) = 0 \quad (4.115)$$

e la funzione obiettivo J definita in (4.113).

L'hamiltoniana del problema è definita come segue

$$\mathcal{H} = u(k)^{1/2} + y(k+1)[x(k) - u(k)] \quad (4.116)$$

e l'equazione dello stato aggiunto è

$$y(k) = y(k+1), \quad k = 0, 1, \dots, N-1 \quad (4.117)$$

Si può vedere facilmente che, dal momento che lo stato x è assegnato nel punto finale N (cfr. (4.115)), non si hanno condizioni su $y(N)$.

Dall'equazione (4.117) si ha quindi che $y(k) = \bar{y}$, con \bar{y} costante. La condizione di ottimalità fornisce la seguente equazione

$$\mathcal{H}_u = \frac{1}{2} u(k)^{-1/2} - y = 0 \quad (4.118)$$

Pertanto $u(k) = 1/(4\bar{y}^2)$ e quindi anche $u(k)$ è costante. La costante è determinata dalla condizione $\sum_{k=0}^{N-1} u(k) = A$, da cui $u^*(k) = A/N$. ■

4.4.2 Problemi di controllo continui

In questo paragrafo esamineremo in maniera intuitiva l'estensione delle considerazioni sviluppate nei paragrafi precedenti al caso di un problema di controllo discreto nella seguente forma generale (cfr. per le notazioni Sezione 4.2)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\mathbf{x}(t)}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), t), \quad \mathbf{x}(t) \in \mathbb{R}^n, \quad \mathbf{u}(t) \in \mathcal{U}(t) \subset \mathbb{R}^m, \quad t \in (t_0, T) \\ \mathbf{x}(t_0) = \boldsymbol{\xi}, \quad t_0, \boldsymbol{\xi} \text{ assegnati} \\ (\mathbf{x}(T), T) \in \mathcal{B} \\ J(\mathbf{u}) = \int_{t_0}^T L(\mathbf{x}(s), \mathbf{u}(s), s) ds + \lambda(\mathbf{x}(T), T) \end{array} \right. \quad (4.119)$$

Per stabilire le condizioni di ottimalità, studiamo la *variazione* δJ del criterio $J(\mathbf{u})$ corrispondente ad una *variazione ammissibile e infinitesimale* $\delta\mathbf{u}(t)$ del comando $\mathbf{u}(t)$.

Per *variazione ammissibile* $\delta\mathbf{u}(t)$ si intende una variazione tale che il comando $\mathbf{u}(t) + \delta\mathbf{u}(t)$ appartiene a $\mathcal{U}(t)$ e trasferisce il sistema dallo stato iniziale $(\boldsymbol{\xi}, t_0)$, lungo una traiettoria ammissibile $\mathbf{x}(t) + \delta\mathbf{x}(t)$, in uno stato e istante $(\mathbf{x}(T) + d\mathbf{x}_T, T + dT) \in \mathcal{B}$.

Per variazione infinitesima intendiamo una variazione $\delta\mathbf{u}(t)$ dipendente, ad esempio, da un parametro ϵ tale che $\|\delta\mathbf{u}(t)\| \rightarrow 0$ quando $\epsilon \rightarrow 0$.

Si definisce *hamiltoniana* del problema (4.119) la seguente funzione

$$\mathcal{H}(\mathbf{x}, \mathbf{u}, \mathbf{y}, t) = L(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t) + \mathbf{y}^T(t) \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t) \quad (4.120)$$

definita per $\mathbf{x}, \mathbf{y} \in \mathbb{R}^n$ e $\mathbf{u} \in \mathcal{U}$. Tale funzione “aggiunge”, mediante la funzione vettoriale \mathbf{y} , alla funzione costo il vincolo costituito dall’equazione di stato. La funzione $\mathbf{y}(t)$ svolge quindi il ruolo di “moltiplicatore di Lagrange”.

Essa permette, in sostanza, di calcolare la variazione $\delta \mathbf{x}$ che corrisponde alla variazione $\delta \mathbf{u}$; sottolineiamo che \mathbf{x} dipende da \mathbf{u} attraverso l’equazione di stato.

Si ha allora il seguente risultato.

Lemma 4.1 *Sia $\mathbf{u}(t)$ un controllo ammissibile di riferimento (nominale) e $\mathbf{x}(t)$ la corrispondente traiettoria che trasferisce il sistema dal punto iniziale $(\boldsymbol{\xi}, t_0)$ al punto finale $(\mathbf{x}(T), T) \in \mathcal{B}$. La variazione δJ del criterio, dovuta ad una variazione ammissibile $\delta \mathbf{u}(t)$ del comando, può essere espressa nel seguente modo*

$$\delta J = \int_{t_0}^T \delta \mathcal{H}(t) dt \quad (4.121)$$

ove $\delta \mathcal{H}$ indica la variazione dell’hamiltoniana \mathcal{H} dovuta a $\delta \mathbf{u}$, ossia

$$\delta \mathcal{H} = (L_{\mathbf{u}} + \mathbf{y}^T \mathbf{f}_{\mathbf{u}}) \delta \mathbf{u} \quad (4.122)$$

con $\mathbf{f}_{\mathbf{u}} = [\partial \mathbf{f} / \partial u_i, i = 1, \dots, m]$ (matrice $n \times m$) e $L_{\mathbf{u}} = [\partial L / \partial u_i, i = 1, \dots, m]$.

La funzione vettoriale $\mathbf{y}(t)$ (vettore di stato aggiunto) è definita come soluzione della seguente equazione differenziale lineare (equazione di stato aggiunto)

$$\frac{d\mathbf{y}(t)}{dt} = -\mathbf{f}_{\mathbf{x}}^T \mathbf{y} - L_{\mathbf{x}}^T \quad (4.123)$$

con $\mathbf{f}_{\mathbf{x}} = [\partial \mathbf{f} / \partial x_i, i = 1, \dots, n]$ (matrice $n \times n$) e $L_{\mathbf{x}} = [\partial L / \partial x_i, i = 1, \dots, n]$, e dalle condizioni finali, dette condizioni di trasversalità

$$\mathbf{y}^T(T) d\mathbf{x}_T - \mathcal{H}(T) dT = \lambda_{\mathbf{x}} d\mathbf{x}_T + \lambda_t dT \quad (4.124)$$

per ogni vettore $(d\mathbf{x}_T, dT)$ tangente alla varietà \mathcal{B} nel punto finale.

DIMOSTRAZIONE. Procedendo in maniera formale, $\delta \mathbf{x}(t)$ è soluzione (al primo ordine) del seguente problema a valori iniziali

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}(\delta \mathbf{x}(t)) = \mathbf{f}_{\mathbf{x}} \delta \mathbf{x} + \mathbf{f}_{\mathbf{u}} \delta \mathbf{u}(t) \\ \delta \mathbf{x}(t_0) = 0 \end{cases}$$

Dalla regola di derivazione di un prodotto si ha

$$\frac{d}{dt}(\mathbf{y}^T \delta \mathbf{x}) = \frac{d}{dt}(\mathbf{y}^T) \delta \mathbf{x} + \mathbf{y}^T \frac{d}{dt} \delta \mathbf{x}$$

e quindi dal sistema precedente e da (4.123) si ottiene

$$\frac{d}{dt}(\mathbf{y}^T \delta \mathbf{x}) = -L_{\mathbf{x}} \delta \mathbf{x} + \mathbf{y}^T \mathbf{f}_{\mathbf{u}} \delta \mathbf{u}$$

da cui

$$\frac{d}{dt}(\mathbf{y}^T \delta \mathbf{x}) + L_{\mathbf{x}} \delta \mathbf{x} + L_{\mathbf{u}} \delta \mathbf{u} = \mathbf{y}^T \mathbf{f}_{\mathbf{u}} \delta \mathbf{u} + L_{\mathbf{u}} \delta \mathbf{u} = \delta \mathcal{H}$$

Integrando tale uguaglianza tra t_0 e T e tenendo conto della condizione iniziale $\delta \mathbf{x}(t_0) = 0$, si ottiene

$$\mathbf{y}^T(T) \delta \mathbf{x}(T) + \int_{t_0}^T (L_{\mathbf{x}} \delta \mathbf{x} + L_{\mathbf{u}} \delta \mathbf{u}) dt = \int_{t_0}^T \delta \mathcal{H}(t) dt \quad (4.125)$$

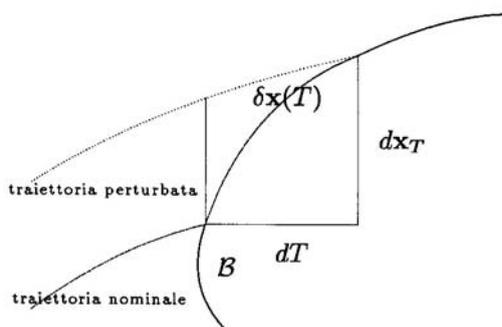


Figura 4.22: Illustrazione schematica delle condizioni di trasversalità.

Consideriamo, ora, lo spostamento (dx_T, dT) del punto finale su \mathcal{B} ; si ha (al primo ordine)

$$\delta \mathbf{x}(T) = dx_T - \left(\frac{d\mathbf{x}}{dt} \right)_T dT = dx_T - \mathbf{f} dT$$

con (dx_T, dT) tangente a \mathcal{B} .

Tenendo conto delle condizioni finali (4.124) si ha

$$\mathbf{y}^T \delta \mathbf{x}(T) = \mathbf{y}^T(T) (dx_T - \mathbf{f} dT) = \lambda_{\mathbf{x}} dx_T + \lambda_t dT + L dT \quad (4.126)$$

dal momento che $\mathcal{H}(T) = \mathbf{y}^T(T) \mathbf{f} + L$.

Il risultato richiesto si ottiene allora da (4.125) e (4.126), osservando che dalle usuali regole di derivazione si ha

$$\delta J = \int_{t_0}^T (L_{\mathbf{x}} \delta \mathbf{x} + L_{\mathbf{u}} \delta \mathbf{u}) dt + L dT + \lambda_{\mathbf{x}} dx_T + \lambda_t dT$$

■

Le condizioni di trasversalità (4.124) esprimono il fatto che il vettore $(\mathbf{y}^T - \lambda_{\mathbf{x}} \mathcal{H} + \lambda_t)_T$ è ortogonale alla varietà \mathcal{B} .

Per approfondirne il significato, consideriamo alcuni casi particolari.

Problemi con tempo finale T fissato Se il tempo finale T è specificato, $\mathbf{x}(T)$ può essere specificato, libero, o vincolato a giacere su una ipersuperficie assegnata nello spazio degli stati.

- (i) *Stato finale specificato.* Poiché $dx_T = 0$ e $dT = 0$, la condizione (4.124) è automaticamente verificata. Teniamo, comunque, presente, che in questo caso si hanno le n condizioni ai limiti

$$\mathbf{x}(T) = \mathbf{x}_T \quad (4.127)$$

con \mathbf{x}_T vettore assegnato.

(ii) *Stato finale libero.* Poiché $dT = 0$, mentre $d\mathbf{x}_T$ è arbitrario, si hanno le seguenti n equazioni

$$\mathbf{y}(T) = \lambda_{\mathbf{x}}^T(\mathbf{x}(T)) \quad (4.128)$$

(iii) *Stato finale appartenente ad una ipersuperficie definita da $\mathbf{m}(\mathbf{x}(t)) = 0$.* Come illustrazione, consideriamo il caso particolare di un sistema di stato del secondo ordine, con il vincolo che lo stato finale $\mathbf{x}(T) = [x_1(T), x_2(T)]^T$ appartenga alla seguente circonferenza

$$m(\mathbf{x}(t)) = (x_1(t) - 3)^2 + (x_2(t) - 4)^2 - 4 = 0$$

Le variazioni ammissibili in $\mathbf{x}(T)$ sono (al primo ordine) tangenti alla circonferenza nel punto $(\mathbf{x}(T), T)$. Tenendo presente che la tangente è ortogonale al gradiente, che è fornito dal seguente vettore

$$\frac{\partial m}{\partial \mathbf{x}} = \begin{bmatrix} 2(x_1(T) - 3) \\ 2(x_2(T) - 4) \end{bmatrix}$$

si ha

$$\left[\frac{\partial m}{\partial \mathbf{x}}(\mathbf{x}(T)) \right]^T d\mathbf{x}_T = 2(x_1(T) - 3) dx_1(T) + 2(x_2(T) - 4) dx_2(T) = 0$$

da cui

$$dx_2(T) = -\frac{x_1(T) - 3}{x_2(T) - 4} dx_1(T)$$

Sostituendo nell'equazione (4.124), e tenendo conto che $dx_1(T)$ è arbitrario, si ha la seguente condizione

$$\left[\lambda_{\mathbf{x}(T)}^T - \mathbf{y}(T) \right]^T \begin{bmatrix} 1 \\ -\frac{x_1(T) - 3}{x_2(T) - 4} \end{bmatrix} = 0 \quad (4.129)$$

La seconda condizione è data dall'appartenza del punto finale all'insieme bersaglio, cioè la condizione $m(\mathbf{x}(T)) = 0$.

Problemi con tempo finale T libero Per brevità, ci limiteremo a considerare alcune situazioni; nel seguito esse saranno illustrate su opportuni modelli.

(i) *Stato finale fissato.* Poiché $d\mathbf{x}_T = 0$, mentre dT è arbitrario, la condizione (4.124) fornisce la seguente equazione

$$\mathcal{H}(\mathbf{x}(T), \mathbf{u}(T), \mathbf{y}, T) + \frac{\partial \lambda}{\partial t}(\mathbf{x}(T), T) = 0 \quad (4.130)$$

(ii) *Stato finale libero.* Poiché $d\mathbf{x}_T$, e dT sono arbitrari e indipendenti, si hanno le seguenti condizioni

$$\mathbf{y}(T) = \left[\frac{\lambda}{\mathbf{x}}(\mathbf{x}(T), T) \right]^T \quad (n \text{ equazioni}) \quad (4.131)$$

$$\mathcal{H}(\mathbf{x}(T), \mathbf{u}(T), \mathbf{y}, T) + \frac{\partial \lambda}{\partial t}(\mathbf{x}(T), T) = 0 \quad (1 \text{ equazione}) \quad (4.132)$$

In particolare, quando $\lambda \equiv 0$, si ha

$$\mathbf{y}(T) = 0 \quad (4.133)$$

$$\mathcal{H}(\mathbf{x}(T), \mathbf{u}(T), \mathbf{y}, T) = 0 \quad (4.134)$$

L'interesse della formula (4.122) sta nel fatto che essa permette di valutare l'effetto su J della variazione locale di \mathbf{u} . In senso formale, si può interpretare $\mathcal{H}_{\mathbf{u}} = L_{\mathbf{u}} + \mathbf{y}^T \mathbf{f}_{\mathbf{u}}$ come la derivata di J rispetto a \mathbf{u} . La giustificazione di tale affermazione richiede naturalmente un'opportuna definizione di derivata negli spazi funzionali.

La funzione $\mathcal{H}_{\mathbf{u}}$ è anche chiamata funzione di risposta impulsiva (*impulse response function*), in quanto ogni componente di $\mathcal{H}_{\mathbf{u}}$ rappresenta la variazione in J dovuta all'impulso unitario (funzione di Dirac) nella corrispondente componente di $\delta\mathbf{u}$ al tempo t . Le funzioni $\mathbf{y}(t)$ sono anche chiamate funzioni di influenza (*influence function*) (*marginal value*, o anche *shadow price* nelle applicazioni economiche), in quanto, come vedremo nel seguito, le componenti del vettore $\mathbf{y}(t)$ forniscono le variazioni di J , al tempo t , rispetto alle componenti della funzione di stato $\mathbf{x}(t)$.

La precedente interpretazione della funzione $\mathcal{H}_{\mathbf{u}}$ è alla base del principio del minimo di Pontryagin che ora richiameremo nella sostanza, rimandando per una sua più corretta interpretazione e per una dimostrazione in un ambiente funzionale opportuno, alla bibliografia.

Dalla definizione di minimo locale si ha che $\mathbf{u}^*(t)$ è un *controllo ottimale* quando

$$J(\mathbf{u}^*(t) + \delta\mathbf{u}(t)) - J(\mathbf{u}^*(t)) \geq 0 \quad \forall \delta\mathbf{u}(t) \text{ infinitesima ammissibile} \quad (4.135)$$

Dal risultato (4.121) si ha pertanto la seguente *condizione necessaria* di minimo

$$\int_{t_0}^T \delta\mathcal{H}(t) dt \geq 0 \quad \forall \delta\mathbf{u}(t) \text{ infinitesima ammissibile} \quad (4.136)$$

Ricordiamo che la positività di un integrale *non* comporta, in generale, la positività della funzione integranda. In questo caso, tuttavia, le variazioni $\delta\mathbf{u}(t)$ sono arbitrarie.

Ragionando in maniera intuitiva, se assumiamo $\delta\mathbf{u}(t)$ nella seguente forma

$$\delta\mathbf{u}(t) = \begin{cases} \overline{\delta\mathbf{u}} & \text{per } t_1 - \epsilon < t < t_1 + \epsilon \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

con t_1 fissato, $\overline{\delta\mathbf{u}}$ arbitrario, e ϵ sufficientemente piccolo, si ricava

$$\delta\mathcal{H}(t_1) \geq 0 \quad \forall \overline{\delta\mathbf{u}}$$

Tale risultato esprime il fatto che in ciascun istante $t_1 \in (t_0, T)$ la funzione $\mathbf{u} \rightarrow \mathcal{H}(\mathbf{x}(t_1; \mathbf{u}), \mathbf{u}, \mathbf{y}(t_1; \mathbf{u}), t_1)$ deve avere un minimo locale per $\mathbf{u} = \mathbf{u}^*(t)$.

In maniera schematica, l'interesse del risultato è dato dal fatto che il problema iniziale di minimizzazione del *funzionale* J è stato trasformato in una infinità (per $t \in (t_0, T)$) di problemi di minimizzazione della funzione *scalare* \mathcal{H} .

In conclusione, abbiamo il seguente risultato.

Teorema 4.2 (Principio del minimo di Pontryagin) *Condizione necessaria affinché il controllo $\mathbf{u}^*(t)$ e la traiettoria corrispondente $\mathbf{x}^*(t)$ siano ottimali, è che esista un vettore aggiunto $\mathbf{y}^*(t)$ tale che*

1. $\mathbf{y}^*(t)$ è soluzione dell'equazione aggiunta

$$\frac{d\mathbf{y}^*}{dt} = -\mathbf{f}_{\mathbf{x}}^T \mathbf{y}^* - L_{\mathbf{x}}^T \quad t \in (t_0, T) \quad (4.137)$$

con la condizione finale

$$(\mathbf{y}^*)^T(T) d\mathbf{x}_T - \mathcal{H}(T) dT = \lambda_{\mathbf{x}} d\mathbf{x}_T + \lambda_t dT \quad (4.138)$$

per ogni vettore $(d\mathbf{x}_T, dT)$ tangente a \mathcal{B} nel punto $(\mathbf{x}(T), T)$.

2. per ogni $t \in (t_0, T)$, la funzione $\mathcal{H}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}, \mathbf{y}(t), t)$ raggiunge il suo minimo rispetto a $\mathbf{u} \in \mathcal{U}(t)$ per $\mathbf{u} = \mathbf{u}^*(t)$, ossia

$$\mathcal{H}(\mathbf{x}^*(t), \mathbf{u}^*, \mathbf{y}^*(t), t) \leq \mathcal{H}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}, \mathbf{y}(t), t) \quad \forall t \in (t_0, T), \quad \forall \mathbf{u} \in \mathcal{U} \quad (4.139)$$

Se \mathbf{u}^* è un punto interno di \mathcal{U} , in particolare quando $\mathcal{U} \equiv \mathbb{R}^m$ (caso di controlli non vincolati), la condizione precedente (4.139) equivale alla seguente equazione

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{u}} = L_{\mathbf{u}} + (\mathbf{y}^*)^T \mathbf{f}_{\mathbf{u}} = 0 \quad (4.140)$$

Possiamo riassumere le condizioni del teorema precedente, nel caso in cui \mathbf{u}^* sia interno a \mathcal{U} nella seguente forma

$$\boxed{\begin{aligned} \dot{\mathbf{x}}^*(t) &= \left(\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{y}} \right)^T \\ \dot{\mathbf{y}}^*(t) &= - \left(\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{x}} \right)^T \\ 0 &= \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{u}} \end{aligned}} \quad (4.141)$$

Esse rappresentano $2n + m$ equazioni nelle funzioni incognite $\mathbf{u}^*(t) \in \mathbb{R}^m$ e $\mathbf{x}^*(t), \mathbf{y}^* \in \mathbb{R}^n$. Ad esse vanno aggiunte le condizioni iniziali per la funzione di stato \mathbf{x}^* e le condizioni di trasversalità (4.138).

Una prima osservazione importante riguarda il fatto che, come abbiamo già rilevato in precedenza nel caso di funzioni di un numero finito di variabili, le condizioni di ottimalità (4.141) sono condizioni, in generale, solo *necessarie*. In altre parole, possono essere soluzioni delle equazioni (4.141) anche funzioni che non corrispondono ad un minimo (o ad un massimo) del funzionale J (cfr. Esempio 4.15). Un'indagine più approfondita sulla natura delle soluzioni di (4.141) richiede, in generale, lo studio delle variazioni seconde.

Esistono, tuttavia, situazioni per le quali è possibile stabilire facilmente l'esistenza di un minimo. Segnaliamo, in particolare, il caso dei problemi di controllo relativi ad un funzionale costo quadratico ed ad un sistema di stato lineare, che abbiamo già analizzato in precedenza nell'ambito del metodo della programmazione dinamica.

Una seconda osservazione importante nelle applicazioni, si riferisce al caso particolare in cui la funzione \mathcal{H} non dipenda esplicitamente dal tempo t , ossia si abbia $\partial \mathcal{H} / \partial t = 0$. In questo caso, dalle condizioni (4.141) si ricava

$$\frac{d\mathcal{H}}{dt} = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{y}} \frac{d\mathbf{y}^*}{dt} + \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{x}} \frac{d\mathbf{x}^*}{dt} + \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{u}} \frac{d\mathbf{u}^*}{dt} = 0 \quad (4.142)$$

Si ha pertanto che l'hamiltoniana, lungo una traiettoria ottimale, è *costante*. In particolare, se $\lambda \equiv 0$ e T è *libero*, dalle condizioni di trasversalità si ottiene $\mathcal{H}(T) = 0$ e, quindi, in definitiva

$$\mathcal{H}(\mathbf{x}^*, \mathbf{u}^*, \mathbf{y}^*) = 0 \quad (4.143)$$

Esempio 4.15 Consideriamo il problema della minimizzazione del funzionale

$$J(u) = \int_0^1 [x^2 + (1 - u^2)^2] dt \quad (4.144)$$

con la condizione

$$\frac{dx}{dt} = u, \quad x(0) = x(1) = 0$$

L'Hamiltoniana è

$$\mathcal{H} = x^2 + (1 - u^2)^2 + yu$$

e le condizioni necessarie sono

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = -4u(1 - u^2) + y = 0$$

e

$$\frac{dy}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x} = -2x$$

Un'ovvia soluzione è $x(t) = y(t) = u(t) = 0$, da cui

$$J(u) = 1$$

Tale soluzione può essere, eventualmente, solo un minimo, in quanto $J(u)$ non ha massimo (si prenda $u = M$ per $0 \leq t < 1/2$, $u = -M$ per $1/2 \leq t \leq 1$).

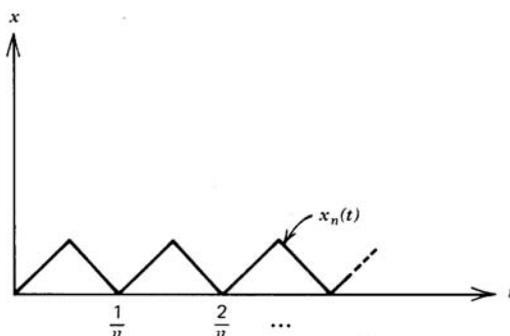


Figura 4.23: Soluzione di stato corrispondente ad un controllo 'chattering'.

Ma, consideriamo il controllo

$$u_n(t) = \frac{\sin 2n\pi t}{|\sin 2n\pi t|} \quad (4.145)$$

(controllo 'chattering') ossia: $u_n(t) = +1$ per $0 < t < 1/n$, $u_n(t) = -1$ per $1/n < t < 2/n$ e così via (i valori di $u_n(t)$ nei punti k/n possono essere assegnati arbitrariamente senza influenzare la soluzione). La corrispondente soluzione di stato $x = x_n(t)$ è la funzione 'dentata' illustrata in Figura 4.23, e si ha

$$J(u_n(t)) = \int_0^1 x_n^2 dt = \frac{1}{2n}$$

Ovviamente, $J(u) > 0$ per ogni u e

$$\inf J(u) = 0$$

Si vede quindi che, mentre il principio del massimo fornisce la soluzione $u = 0$ questa non è un controllo ottimale. In effetti non vi è nessun controllo ottimale nel senso usuale, sebbene esista una *successione minimizzante*, con la proprietà che $J(u_n) \rightarrow 0$. ■

4.4.3 Metodi numerici

Nel seguito analizzeremo alcuni modelli interessanti nei quali le condizioni (4.141) permettono di ricavare in maniera analitica interessanti indicazioni sul controllo e le corrispondenti traiettorie ottimali. In generale, comunque, per la loro risoluzione sono necessari opportuni metodi numerici. In tale contesto, l'analisi precedente assume una particolare importanza, in quanto la condizione (4.140) è alla base dell'implementazione dei vari metodi di minimizzazione che utilizzano il gradiente della funzione obiettivo.

A solo scopo illustrativo, esamineremo, in particolare l'implementazione del metodo del gradiente nel caso di controlli non vincolati; l'estensione agli altri metodi, quali ad esempio il metodo del gradiente coniugato, o ai metodi quasi-Newtoniani, è immediata.

Metodo del gradiente A partire da una funzione di tentativo $\mathbf{u}^{(0)}(t)$, definita per $t \in (t_0, T)$, si genera una successione di funzioni $\{\mathbf{u}^{(k)}(t)\}$ mediante la seguente procedura iterativa.

Supponendo di conoscere $\mathbf{u}^{(k)}$, si calcola $\mathbf{u}^{(k+1)}$ attraverso i seguenti passi.

1. Si risolvono i sistemi di stato e di stato aggiunto per $\mathbf{u} = \mathbf{u}^{(k)}$. Indichiamo con $\mathbf{x}^{(k)}(t)$, $\mathbf{y}^{(k)}(t)$ le soluzioni ottenute.
2. Si determina $\mathbf{u}^{(k+1)}$ mediante la seguente formula

$$\mathbf{u}^{(k+1)} = \mathbf{u}^{(k)} - \rho(L_{\mathbf{u}} + (\mathbf{y}^{(k)})^T \mathbf{f}_{\mathbf{u}})_k^T \quad (4.146)$$

Se il parametro ρ è individuato come il valore che minimizza $J(\rho)$ lungo la direzione $\mathbf{u}^{(k)} - \rho(L_{\mathbf{u}} + (\mathbf{y}^{(k)})^T \mathbf{f}_{\mathbf{u}})_k^T$, si ha il metodo di *massima discesa*.

Il procedimento converge, sotto opportune condizioni, ad una terna di funzioni \mathbf{u}^* , \mathbf{x}^* , \mathbf{y}^* che sono soluzioni delle condizioni di ottimalità (4.141), e quindi possono corrispondere a delle soluzioni ottimali. In pratica l'algoritmo viene iterato fino ad ottenere $\|L_{\mathbf{u}} + \mathbf{y}^T \mathbf{f}_{\mathbf{u}}\| \leq \epsilon$, con ϵ prefissato.

Naturalmente, il *costo maggiore* nell'applicazione dell'algoritmo è dato dalla risoluzione ad ogni passo dei sistemi di stato e di stato aggiunto.

A questo proposito, sottolineiamo che, salvo casi particolari, *non è possibile* in generale *disaccoppiare* i due sistemi in \mathbf{x} e \mathbf{y} come problemi a valori iniziali; si pensi, ad esempio, al caso in cui sono fissati sia T che $\mathbf{x}(T)$. Si tratta, quindi, in generale di risolvere un *problema ai limiti* (two-point boundary). Per la sua risoluzione numerica (in particolare con il metodo shooting) si veda, ad esempio, [240].

Esempio 4.16 Come semplice illustrazione dei passi necessari nell'applicazione del metodo del gradiente, consideriamo il seguente problema di controllo. Data l'equazione di stato

$$\dot{x}(t) = -x(t) + u(t)$$

con la condizione iniziale $x(0) = 4$, si cerca la funzione $u(t)$, $t \in [0, 1]$ che minimizza il seguente funzionale

$$J = x^2(1) + \int_0^1 \frac{1}{2} u^2 dt$$

L'equazione di stato aggiunto è la seguente

$$\dot{y}(t) = y(t)$$

con la condizione ai limiti $y(1) = 2x(1)$, e dalla condizione necessaria di ottimalità si ha

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = u(t) + y(t) = 0$$

Scegliendo come stima iniziale del controllo la funzione $u^{(0)} = 1$ sull'intervallo $[0, 1]$ e integrando il sistema di stato in corrispondenza a tale funzione, si ottiene

$$x^{(0)}(t) = 3e^{-t} + 1$$

da cui $y^{(0)}(1) = 2x^{(0)}(1) = 2(3e^{-1} + 1)$. Utilizzando tale valore nel sistema di stato aggiunto, si ottiene

$$y^{(0)}(t) = 2e^{-1}(3e^{-1} + 1)e^t \Rightarrow \frac{\partial \mathcal{H}^{(0)}}{\partial u}(t) = 1 + 2e^{-1}(3e^{-1} + 1)e^t$$

La successiva stima del controllo è allora fornita dalla relazione

$$u^{(1)}(t) = u^{(0)}(t) - \rho \frac{\partial \mathcal{H}^{(0)}}{\partial u}(t) \Rightarrow u^{(1)}(t) = 1 - \rho[1 + 2e^{-1}(3e^{-1} + 1)e^t]$$

In Figura 4.24 sono rappresentate le funzioni di stato $x^{(0)}(t)$, $x^{(1)}(t)$ e le funzioni di controllo $u^{(0)}(t)$ e $u^{(1)}(t)$ per $\rho = 0.5$.

In corrispondenza, si ha $J(u^{(0)}) = 4.9253$ e $J(u^{(1)}) = 1.1878$. ■

4.4.4 Programmazione dinamica e principio del minimo

Riprendiamo l'equazione della programmazione dinamica

$$V_t + \min_{\mathbf{u}} \{L + V_{\mathbf{x}} \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t)\} = 0 \quad (4.147)$$

Se V è sufficientemente regolare e il minimo \mathbf{u}^* è un punto interno a $\mathcal{U}(t)$, la condizione (4.147) è equivalente (nel punto di minimo) alle seguenti due condizioni

$$V_t + L + V_{\mathbf{x}} \mathbf{f} = 0 \quad (4.148)$$

$$L_{\mathbf{u}} + V_{\mathbf{x}} \mathbf{f}_{\mathbf{u}} = 0 \quad (4.149)$$

Tenendo conto dell'equazione di stato, la derivata di $V_{\mathbf{x}}$ rispetto a t lungo la traiettoria ottimale è data da

$$\frac{d}{dt} V_{\mathbf{x}} = V_{\mathbf{x}t} + V_{\mathbf{x}\mathbf{x}} \mathbf{f}$$

e, derivando (4.148) rispetto a \mathbf{x} , si ha

$$V_{\mathbf{x}t} + V_{\mathbf{x}\mathbf{x}} \mathbf{f} + L_{\mathbf{x}} + L_{\mathbf{u}} \mathbf{u}_{\mathbf{x}} + V_{\mathbf{x}} \mathbf{f}_{\mathbf{x}} + V_{\mathbf{x}} \mathbf{f}_{\mathbf{u}} \mathbf{u}_{\mathbf{x}} = 0$$

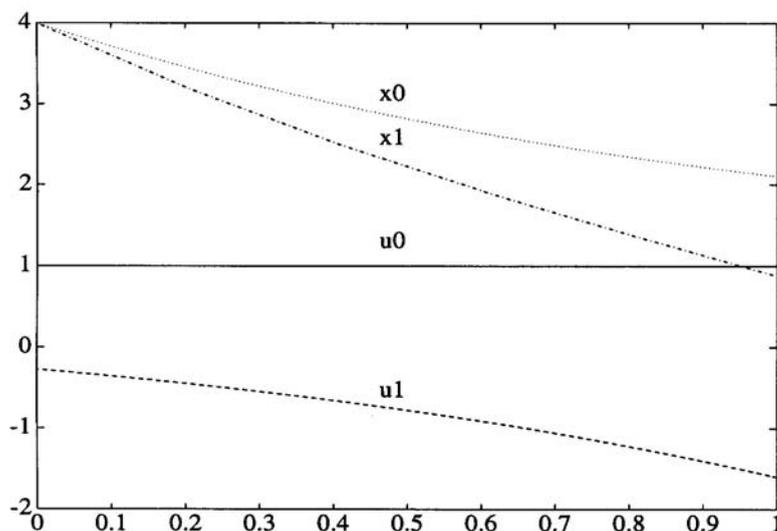


Figura 4.24: Rappresentazione delle variabili di stato e di controllo corrispondenti alle prime due iterazioni del metodo del gradiente applicato all'Esempio 4.16.

da cui, tenendo conto di (4.149), si ottiene

$$\frac{d}{dt}(V_{\mathbf{x}})^T = -\mathbf{f}_{\mathbf{x}}^T(V_{\mathbf{x}})^T - (L_{\mathbf{x}})^T$$

che coincide con l'equazione aggiunta (4.137). Pertanto, lungo una traiettoria ottimale si ha la seguente identificazione

$$\mathbf{y}(t) = V_{\mathbf{x}}^T(\mathbf{x}, t) \quad (4.150)$$

che giustifica il significato di coefficiente di sensitività dato al vettore aggiunto $\mathbf{y}(t)$.

4.4.5 Legame con il calcolo delle variazioni

Con il termine *calcolo delle variazioni* si intende l'insieme delle tecniche matematiche relative allo studio dell'ottimizzazione di un funzionale nell'ambito di un opportuno spazio di funzioni.

Tali tecniche, storicamente originate dal lavoro di Newton sulla determinazione della configurazione di un corpo che si muove nell'aria con la minima resistenza e dal lavoro di J. Bernoulli sulla brachistocrona (cfr. successivo Esempio 4.26), rappresentano uno degli strumenti più importanti nella modellistica matematica.

Considerando l'equazione di stato come un vincolo, un problema di controllo è ovviamente un particolare problema di calcolo delle variazioni. In questo paragrafo mostreremo brevemente come, viceversa, alcuni problemi di calcolo delle variazioni possono essere formulati in termini di problemi di controllo, in modo da utilizzare le condizioni di ottimalità ricavate nei paragrafi precedenti.

Consideriamo il problema della minimizzazione del seguente funzionale

$$J(\mathbf{x}) = \int_{t_0}^T L(\mathbf{x}, \dot{\mathbf{x}}, t) dt$$

ove L è una funzione assegnata, nell'ambito di un insieme di funzioni $\mathbf{x}(t)$, opportunamente regolari e che verificano delle condizioni ai limiti assegnate, ad esempio $\mathbf{x}(t_0) = \boldsymbol{\xi}_0$, $\mathbf{x}(T) = \boldsymbol{\xi}_T$.

Se si definisce $\mathbf{u} := d\mathbf{x}/dt$, si ottiene un problema di controllo per il quale si ha

$$\mathcal{H} = \mathbf{y}^T \mathbf{u} + L(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t)$$

con

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = -L_{\mathbf{x}}^T$$

Il principio del minimo applicato a \mathcal{H} fornisce la condizione

$$\mathbf{y} + L_{\mathbf{u}}^T = 0$$

da cui la seguente condizione necessaria, nota nel calcolo delle variazioni come *equazione di Eulero* (o Eulero–Lagrange)

$$\boxed{\frac{d}{dt} L_{\mathbf{x}}^T - L_{\mathbf{x}}^T = 0}$$

Esempio 4.17 Come illustrazione, consideriamo il problema della ricerca della curva $x(t)$ di minima lunghezza che congiunge i punti $A = (0, 0)$ e $B = (1, 1)$. Se $x(t)$ è sufficientemente regolare, la lunghezza della curva è fornita dal seguente integrale

$$J = \int_0^1 \sqrt{1 + \left(\frac{dx}{dt}\right)^2} dt \quad (4.151)$$

Pertanto, il problema posto consiste nella ricerca del minimo del funzionale (4.151) nello spazio delle funzioni che sono opportunamente regolari (ossia con derivata prima di quadrato integrabile) e che verificano le seguenti condizioni ai limiti

$$x(0) = 0, \quad x(1) = 1 \quad (4.152)$$

In questo caso la funzione $L(x) = \sqrt{1 + \dot{x}^2}$ non dipende esplicitamente da x e l'equazione di Eulero si riduce alla seguente equazione

$$\frac{d}{dt}(L_{\dot{x}}) = \frac{d}{dt} \dot{x}(1 + \dot{x}^2)^{-1/2} = 0$$

dalla quale si ha $\dot{x}^* = k$, con k costante. Si ha pertanto $x^*(t) = kt + d$, ove le costanti k e d sono determinate dalle condizioni ai limiti (4.152), e quindi $d = 0$ e $k = 1$. La curva ottimale è, come era intuitivo, la retta $x^*(t) = t$.

Se come condizioni ai limiti, anziché le (4.152), imponiamo $x(0) = 0$, mentre $x(t)$ è libera in $t = 1$, la condizione di trasversalità fornisce la condizione $y(1) = 0$, ossia

$$\dot{x} [1 + \dot{x}^2]^{-1/2} = 0 \quad \text{per } t = 1$$

da cui $\dot{x}(1) = 0$.

Dall'equazione di Eulero e dalla condizione $x(0) = 0$ si ottiene ancora $x(t) = kt$ e quindi in definitiva si ha la soluzione ottimale $x^*(t) = 0$ sull'intervallo $[0, 1]$.

Come ulteriore esempio interessante, consideriamo la configurazione $x(t)$ assunta da un filo perfettamente elastico soggetto ad un campo di forze trasversale di intensità $f(t)$ e fissato agli estremi $t = 0$, $t = T$. Tale configurazione corrisponde al minimo del seguente integrale, che rappresenta l'energia elastica del sistema

$$J(x) = \frac{1}{2} \int_0^T \dot{x}^2(t) dt - \int_0^T f(t)x(t) dt$$

nell'ambito delle funzioni sufficientemente regolari e tali che $x(0) = x(T) = 0$.

L'equazione di Eulero fornisce in questo caso il seguente problema ai limiti

$$\begin{aligned} L_{\dot{x}} = \dot{x} \\ L_x = -f(t) \end{aligned} \Rightarrow \boxed{\begin{cases} -\ddot{x} = f(t) \\ x(0) = x(T) = 0 \end{cases}}$$

■

4.4.6 Applicazioni; modelli matematici

In questo paragrafo illustreremo il principio del minimo mediante la sua applicazione a differenti problemi, alcuni dei quali rappresentativi di situazioni importanti nella matematica applicata.

Esempio 4.18 Come esempio introduttivo, consideriamo il problema di controllo definito dal seguente sistema di stato

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = x_2 \\ \frac{dx_2}{dt} = u \end{cases} \quad (4.153)$$

con le condizioni $x_1(0) = x_2(0) = 0$, $x_1(1) = 1$, mentre $x_2(1)$ è non fissato, e dal seguente funzionale da minimizzare

$$J(u) = \int_0^1 (x_2(t) + u^2(t)) dt \quad (4.154)$$

La corrispondente funzione hamiltoniana è definita come segue

$$\mathcal{H} = x_2(t) + u^2(t) + y_1(t)x_2(t) + y_2(t)u \quad (4.155)$$

Osservando che

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{f} = \begin{bmatrix} x_2 \\ u \end{bmatrix}, \quad L = x_2 + u^2, \quad \Rightarrow \quad \mathbf{f}_x = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad L_x = [0, 1]$$

il sistema aggiunto è dato da

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = 0 \\ \frac{dy_2}{dt} = -(y_1 + 1) \end{cases} \quad (4.156)$$

Dal momento che l'istante finale $T = 1$ è fissato, $x_2(1)$ è libero ed inoltre $\lambda \equiv 0$, la condizione di trasversalità in questo caso fornisce la seguente quarta condizione ai limiti

$$y_2(1) = 0 \quad (4.157)$$

Le soluzioni del sistema (4.156) sono $y_1(t) = k_1$, $y_2(t) = -(k_1+1)t + k_2$ con k_1, k_2 costanti da determinare. Supponendo che il controllo u sia non vincolato, si ha la seguente condizione di ottimalità

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = 2u + y_2 = 0 \quad \Rightarrow \quad u = -\frac{y_2}{2} \quad (4.158)$$

Sostituendo tale valore nel sistema di stato (4.153) e integrando, si ottiene

$$x_2(t) = \frac{1}{4}(k_1 + 1)t^2 - \frac{1}{2}k_2t + k_3 \quad (4.159)$$

Dalla condizione iniziale $x_2(0) = 0$ si ottiene $k_3 = 0$. Dalla prima equazione del sistema (4.153) si ottiene, sostituendo la precedente espressione di x_2 e tenendo conto della condizione iniziale $x_1(0) = 0$

$$x_1(t) = \frac{1}{12}(k_1 + 1)t^3 - \frac{1}{4}k_2t^2$$

Utilizzando, infine, la condizione $x_1(1) = 1$ e la condizione $y_2(1) = 0$, si ricavano le seguenti condizioni

$$\begin{cases} k_1 - 3k_2 = 11 \\ -k_1 + k_2 = 1 \end{cases} \Rightarrow k_1 = -7; k_2 = -6$$

In definitiva, il sistema di ottimalità ha la seguente soluzione

$$u^* = -3(t-1); \quad \mathbf{x}^* = \begin{bmatrix} -1/2t^3 + 3/2t^2 \\ -3/2t^2 + 3t \end{bmatrix}; \quad \mathbf{y}^* = \begin{bmatrix} -7 \\ 6(t-1) \end{bmatrix}$$

rappresentata in Figura 4.25.

Tale soluzione corrisponde effettivamente ad un minimo, in quanto $\partial^2\mathcal{H}/\partial u^2 = 2 > 0$. ■

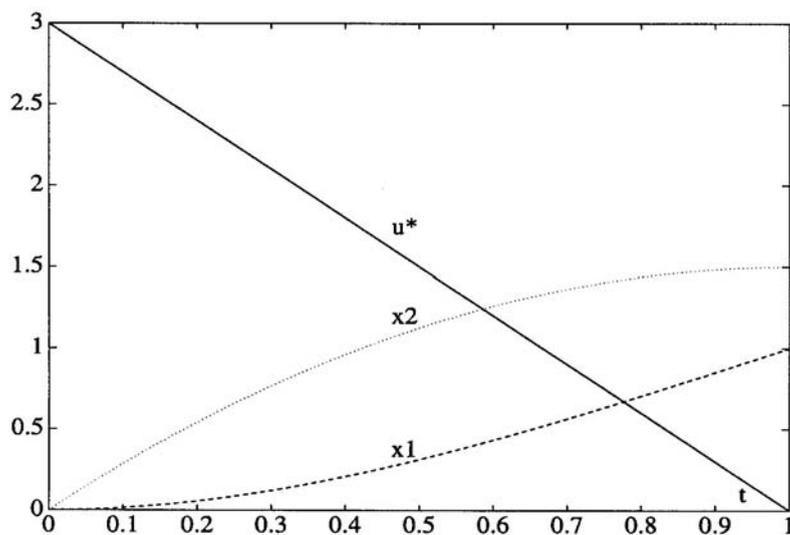


Figura 4.25: Rappresentazione della soluzione ottimale del problema di controllo esaminato nell'Esempio 4.18.

Esempio 4.19 *Sistema lineare e controllo quadratico* Problemi di controllo di questo tipo sono stati risolti nel precedente Esempio 4.11 mediante il metodo della programmazione dinamica. In particolare, si è mostrato che la loro risoluzione può essere ricondotta alla risoluzione di un'equazione differenziale di Riccati.

Mostriamo ora che la medesima condizione può essere ottenuta applicando il principio del minimo. Ne seguirà che tale condizione risulta una *condizione necessaria e sufficiente*.

Riassumiamo i dati del problema

$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{F}\mathbf{x} + \mathbf{G}\mathbf{u}$ $\mathbf{x}(t_0) = \boldsymbol{\xi}$ $T : \text{fissato}, \quad \mathbf{x}(T) : \text{libero}$ $L = \frac{1}{2}(\mathbf{x}^T \mathbf{Q}\mathbf{x} + \mathbf{u}^T \mathbf{R}\mathbf{u}); \quad \lambda = \frac{1}{2}\mathbf{x}^T \mathbf{A}\mathbf{x}$	$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = -\mathbf{F}^T \mathbf{y} - \mathbf{Q}\mathbf{x}$ $\mathbf{y}(T) = \mathbf{A}\mathbf{x}$
--	---

↓

$$\mathcal{H}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), \mathbf{y}(t), t) = \frac{1}{2}\mathbf{x}^T \mathbf{Q}\mathbf{x} + \frac{1}{2}\mathbf{u}^T \mathbf{R}\mathbf{u} + \mathbf{y}^T (\mathbf{F}\mathbf{x} + \mathbf{G}\mathbf{u})$$

Dalla condizione di ottimalità si ricava

$$0 = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{u}} = \mathbf{R}\mathbf{u}^* + \mathbf{G}^T \mathbf{y}^* \Rightarrow \mathbf{u}^* = -\mathbf{R}^{-1} \mathbf{G}^T \mathbf{y}^*$$

da cui, sostituendo nelle equazioni di stato e stato aggiunto, si ottengono le seguenti equazioni ottimali

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbf{x}^*}{dt} &= \mathbf{F}\mathbf{x}^* - \mathbf{G}\mathbf{R}^{-1} \mathbf{G}^T \mathbf{y}^*; & \mathbf{x}(t_0) &= \boldsymbol{\xi} \\ \frac{d\mathbf{y}^*}{dt} &= -\mathbf{Q}\mathbf{x}^* - \mathbf{F}^T \mathbf{y}^*; & \mathbf{y}^*(T) &= \mathbf{A}\mathbf{x}^* \end{aligned}$$

Si può verificare facilmente che le soluzioni $\mathbf{x}^*(t)$ e $\mathbf{y}^*(t)$ sono legate dalla seguente relazione

$$\mathbf{y}^* = \mathbf{P}(t)\mathbf{x}^*$$

ove $\mathbf{P}(t)$ è la soluzione del sistema di Riccati (4.71) introdotto nell'Esempio 4.11. ■

Esempio 4.20 (*Massima distanza e minimo sforzo*) Il problema che esamineremo in questo esempio è rappresentativo di diverse situazioni pratiche, nelle quali si hanno due (o più) obiettivi da raggiungere tra di loro antitetici.

Assumendo come funzione di controllo l'accelerazione, si vuole far raggiungere, in un tempo fissato, ad una vettura la *massima* distanza, con il *minimo* sforzo.

In questo caso si ha che ad un aumento dell'accelerazione corrisponde un aumento sia della distanza che dello sforzo impiegato.

Il problema è, quindi, quello di ottenere una soluzione ottimale di compromesso.

Un modo per risolvere il problema consiste nel considerare, come funzionale J da ottimizzare, un'opportuna combinazione dei due obiettivi

$$J = c_1 J_1 + c_2 J_2$$

ove mediante i coefficienti c_1 e c_2 è possibile *pesare* opportunamente i due differenti obiettivi.¹⁴

¹⁴Nel caso di multi-criteri, possibilmente tra di loro antitetici, un'idea interessante, originata nel campo delle applicazioni economiche, è dovuta a Pareto (1848–1923) [874]. Se J_1, J_2, \dots, J_s sono criteri da ottimizzare, per fissare le idee da minimizzare, un controllo \mathbf{u}^* è chiamato ottimale nel senso di Pareto (*Pareto optimal*, o *nondominated*) se, e solo se, per ogni altro controllo ammissibile \mathbf{u}

$$J_i(\mathbf{u} \leq J_i(\mathbf{u}^*) \quad (i = 1, 2, \dots, s)$$

Indicando con $d(t)$ la distanza percorsa dalla vettura, la legge di moto (ossia il sistema di stato) è, previa un'opportuna normalizzazione, la seguente

$$\ddot{d}(t) = u(t), \quad d(0) = 0, \quad \dot{d}(0) = 0 \quad (4.160)$$

L'obiettivo $J_1(u)$ da massimizzare nel tempo T è quindi dato da $J_1(u) = d(T)$.

Lo sforzo relativo all'intervallo $(0, T)$ può essere modellizzato come una quantità proporzionale all'integrale del quadrato dell'accelerazione $u(t)$; pertanto, previa normalizzazione, $J_2(u) = 1/2 \int_0^T u^2(t) dt$.

In definitiva, possiamo assumere come obiettivo da *massimizzare* il seguente funzionale

$$J(u) := c_1 d(T) - \frac{c_2}{2} \int_0^T u^2(t) dt \quad (4.161)$$

con $c_1 > 0$, $c_2 > 0$ costanti fissate.

Posto $x_1 = d$; $x_2 = \dot{d}$, il problema può essere scritto nella seguente forma

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{x}} &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} u, \quad \mathbf{f}_{\mathbf{x}} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{f}_u = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \\ \mathbf{x}(0) &= 0 \\ J &= c_1 x_1(T) - \frac{c_2}{2} \int_0^T u^2 dt, \quad L = -\frac{c_2}{2} u^2, \quad \lambda = c_1 x_1 \end{aligned}$$

a cui corrisponde il seguente sistema aggiunto

$$\begin{cases} \dot{y}_1(t) = 0 \\ \dot{y}_2(t) = -y_1 \end{cases}$$

con le condizioni finali

$$y_1(T) = c_1; \quad y_2(T) = 0$$

Risolvendo le equazioni aggiunte, si ottiene

$$y_1(t) = c_1; \quad y_2(t) = c_1(T - t)$$

La funzione hamiltoniana è data da

$$\mathcal{H}(x, u, y, t) = -\frac{c_2}{2} u^2 + y_1 x_2 + y_2 u$$

Nell'ipotesi che il controllo u non sia vincolato, si ha la seguente condizione di ottimalità

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = 0$$

da cui

$$\boxed{u^*(t) = \frac{y_2(t)}{c_2} \Rightarrow u^*(t) = \frac{c_1}{c_2}(T - t)}$$

Lasciamo come esercizio l'estensione delle considerazioni precedenti al caso in cui nell'equazione della dinamica si tiene conto dell'attrito, ossia $\ddot{d} = u - k\dot{d}$, con $k > 0$. ■

implica che

$$J_i(\mathbf{u}) = J_i(\mathbf{u}^*) \quad (i = 1, 2, \dots, s)$$

Ossia, se \mathbf{u}^* è Pareto ottimale, vi è almeno un i tale che $J_i(\mathbf{u}) > J_i(\mathbf{u}^*)$ per ogni controllo ammissibile, oppure $J_i(\mathbf{u}) = J_i(\mathbf{u}^*)$ per $i = 1, 2, \dots, s$.

Si può mostrare (cfr. ad esempio [995]) che un controllo ottimale ottenuto minimizzando il criterio $J = \sum_{i=1}^s c_i J_i$, per $c_i > 0$ e $\sum_{i=1}^s c_i = 1$, è un controllo Pareto ottimale.

Esempio 4.21 (*Controllo vincolato*) In questo esempio elementare cominceremo a considerare il caso in cui la funzione controllo è soggetta a vincoli e quindi non è possibile, in generale, scrivere la condizione di ottimalità (4.139) nella forma di equazione (4.140).

Consideriamo il seguente problema di calcolo delle variazioni.

Si cerca una curva di equazione $x(t)$, $t \in [0, T]$ opportunamente regolare e tale che, a partire da $x(0) = 0$ raggiunga la massima altezza in T , con il vincolo $x'(t) \leq 1$. Il problema può essere tradotto in forma di problema di controllo nel modo seguente.

$$\boxed{\begin{array}{l} \dot{x}(t) = u(t), \quad t \in (0, T) \\ x(0) = 0 \\ u(t) \leq 1 \\ J = x(T) \end{array}} \Rightarrow \begin{array}{l} f_x = 0 \\ L = 0; \quad \lambda = x(T) \end{array}$$

Il sistema aggiunto è dato allora da

$$\dot{y} = 0; \quad y(T) = 1 \Rightarrow y(t) = 1$$

L'hamiltoniana è data da

$$\mathcal{H} = yu = u$$

Il massimo della funzione \mathcal{H} per $u \leq 1$ si ottiene, ovviamente, per $u^* = 1$, a cui corrisponde, come era intuitivo, la traiettoria ottimale $x^* = t$. ■

Esempio 4.22 (*Insetti come ottimizzatori*) Questo esempio, tratto da [747] introduce il concetto di *controllo bang-bang*, corrispondente al caso in cui la funzione controllo è soggetta a vincoli bilaterali.

Diversi tipi di insetti, come le vespe, i calabroni, vivono in colonie consistenti di due classi: i lavoratori e i riproduttori (regine e maschi). Eccetto che per le giovani regine, la colonia muore alla fine dell'estate. Le regine possono iniziare una nuova colonia nella successiva primavera.

Per massimizzare il numero delle colonie fondate nel successivo anno, ogni colonia dovrebbe massimizzare il numero dei riproduttori alla fine dell'anno corrente.

Possiamo interpretare tale processo di massimizzazione mediante il seguente modello matematico.

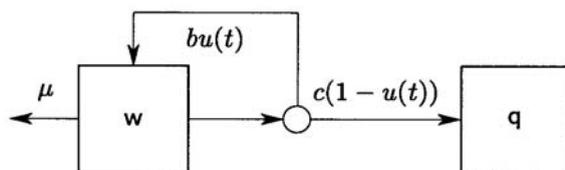


Figura 4.26: Sistema dinamico di una colonia di insetti.

Indicata con T la durata della stagione di vita, chiamiamo $w(t)$ e $q(t)$ rispettivamente il numero di lavoratori e di riproduttori viventi al tempo $t \in [0, T]$.

Assumiamo che ad ogni istante t una frazione $u(t)$ dei lavoratori dedichi i suoi sforzi per aumentare la forza di lavoro e la rimanente frazione $1 - u(t)$ per generare riproduttori. Indichiamo con b e c due costanti positive, dipendenti dall'ambiente e che rappresentano il tasso di velocità al quale ogni lavoratore produce rispettivamente nuovi lavoratori e nuovi riproduttori. Le larve femmine possono diventare lavoratori o riproduttori, in dipendenza della quantità (e qualità) di cibo con cui vengono nutrite (ad esempio, la pappa reale per le api). Il tasso di mortalità dei lavoratori è supposto costante e indicato con μ . Per semplicità, sarà supposto nullo il tasso di mortalità dei riproduttori; supporremo, inoltre che sia $b > \mu$, ossia supporremo che la colonia sia riproduttiva durante la stagione.

Con le precedenti ipotesi, il modello, rappresentato in maniera schematica in Figura 4.26, può essere tradotto in termini matematici nella seguente forma

$$\begin{cases} \dot{w}(t) = b u(t) w(t) - \mu w(t) \\ \dot{q}(t) = c(1 - u(t)) w(t) \end{cases} \quad (4.162)$$

con le seguenti condizioni iniziali

$$w(0) = 1, \quad q(0) = 0 \quad (4.163)$$

e il vincolo

$$0 \leq u \leq 1 \quad (4.164)$$

Le condizioni iniziali (4.163) sono motivate dal fatto che la regina che fonda la colonia è contata come un lavoratore, in quanto, a differenza dei successivi riproduttori, deve cercare il cibo per la prima covata.

Il problema è pertanto quello di trovare la funzione $u^*(t)$ che *massimizza*, sotto il vincolo (4.164), il seguente funzionale obiettivo

$$J(u) = q(T)$$

L'hamiltoniana del problema è fornita dalla seguente funzione

$$\mathcal{H} = y_1(bu - \mu)w + y_2c(1 - u)w = w(y_1b - y_2c)u + (y_2c - y_1\mu)w \quad (4.165)$$

Dal momento che \mathcal{H} è una funzione lineare in u e $w > 0$ (come si vede facilmente dall'equazione di stato), essa assume il massimo per $u^* = 0$ oppure per $u^* = 1$, a seconda che la quantità $y_1b - y_2c$ è rispettivamente negativa o positiva.

Per il calcolo di $u(t)$ è necessario quindi studiare la variazione delle variabili di stato aggiunto.

Il sistema di stato aggiunto è il seguente

$$\dot{y}_1(t) = -(bu(t) - \mu)y_1(t) - c(1 - u(t))y_2(t) \quad (4.166)$$

$$\dot{y}_2(t) = 0 \quad (4.167)$$

$$y_1(T) = 0, \quad y_2(T) = 1 \quad (4.168)$$

Dalle condizioni (4.168) si ha $y_1(T)b - y_2(T)c = -c < 0$ e di conseguenza $u^*(T) = 0$.

L'equazione aggiunta $\dot{y}_2 = 0$ e la condizione $y_2(T) = 1$ implicano $y_2(t) = 1$ per $t \in [0, T]$.

Quindi, in un opportuno intorno di $t = T$, l'equazione aggiunta (4.166) diventa

$$\dot{y}_1(t) = \mu y_1(t) - c \Rightarrow y_1(t) = \frac{c}{\mu} (1 - e^{\mu(t-T)}) \quad (4.169)$$

Ne segue che, andando all'indietro, ossia per t che diminuisce, la funzione $y_1(t)$ aumenta a partire dal valore 0 in T ; indichiamo con t_s il valore di t tale che $y_1(t_s) = c/b$. In corrispondenza a tale valore il controllo ottimale u^* passa da 0 a 1 e la prima equazione dello stato aggiunto diventa

$$\dot{y}_1(t) = -(b - \mu)y_1(t)$$

e poiché $b > \mu$ si ha che, andando all'indietro, $y_1(t)$ continua ad aumentare e u rimane uguale a 1. Si verifica facilmente che il punto t_s in cui avviene lo switch è dato da

$$t_s = T + \frac{1}{\mu} \ln \left(1 - \frac{\mu}{b} \right)$$

Nella Figura 4.27 è rappresentata la dinamica della popolazione di insetti in corrispondenza ai valori dei parametri $c = 0.05$, $b = 0.05$, $\mu = 0.008$ e $T = 150$, a cui corrisponde il valore di switch ottimale $t_s = 128.20$.

In conclusione, il modello matematico indica che la procedura ottimale seguita dalla colonia consiste nel produrre solo lavoratori fino ad un certo tempo critico t_s e a partire da tale istante solo riproduttori. Tale istante dipende dai parametri b , μ e c del modello, e quindi anche dalle condizioni ambientali. È superfluo osservare che per gli insetti la risoluzione del problema avviene in maniera inconscia, in quanto è scritto nel loro codice genetico come risultato del processo naturale di evoluzione e di selezione naturale. ■

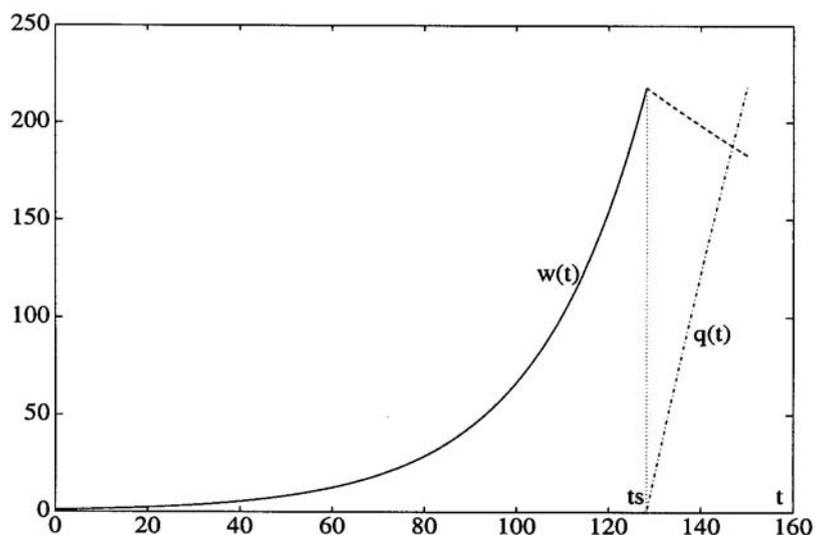


Figura 4.27: Dinamica della popolazione di insetti descritta dal modello (4.162) per $c = 0.05$, $b = 0.05$, $\mu = 0.008$ e $T = 150$. L'istante di switch ottimale è dato da $t_s = 128.20$.

Esempio 4.23 (*chemioterapia ottimale*) Come ulteriore illustrazione dei problemi di controllo di tipo bang-bang, riprendiamo l'Esempio 4.4, precisato nel seguente modo

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = (a - ku)x_1 + bx_2 \\ \frac{dx_2}{dt} = cx_1 - dx_2 \end{cases} \quad (4.170)$$

ove $x_1(t)$, rispettivamente $x_2(t)$, rappresenta il numero delle cellule che proliferano, rispettivamente che si trovano nel ciclo cellulare; b , c e d sono costanti non negative, mentre a è una costante qualunque. La costante $k > 0$ dipende dal dosaggio massimo del farmaco somministrato.

La quantità di farmaco è descritta dalla funzione $u = u(t)$, che per il significato dato alla costante k , verifica la condizione

$$0 \leq u \leq 1 \quad (4.171)$$

Dato il numero iniziale di cellule

$$x_1(0) = x_{10}; \quad x_2(0) = x_{20} \quad (4.172)$$

l'obiettivo della terapia è quello di ridurre in un intervallo di tempo T fissato il numero delle cellule a

$$x_1(T) = x_{11}; \quad x_2(T) = x_{21} \quad (4.173)$$

usando la minima quantità di farmaco. La funzione costo è quindi la seguente

$$J(u) = \int_0^T u \, dt \quad (4.174)$$

da minimizzare. In questo caso l'insieme bersaglio è ridotto ad un punto e la funzione hamiltoniana è definita come segue

$$\mathcal{H} = u + y_1[(a - ku)x_1 + bx_2] + y_2[cx_1 - dx_2] \quad (4.175)$$

Come nell'esempio precedente, la hamiltoniana è lineare in u e quindi la determinazione del controllo ottimale richiede la conoscenza, ad ogni istante $t \in [0, T]$, del segno della seguente funzione (*funzione switching*)

$$S(t) = 1 - y_1(t)x_1(t)k \Rightarrow u^* = \begin{cases} 1 & \text{se } S(t) < 0 \\ 0 & \text{se } S(t) > 0 \end{cases} \quad (4.176)$$

La funzione controllo $u(t)$ risulta non definita quando $S(t) = 0$ su un intervallo di lunghezza finita in $[0, T]$; in questo caso si ha un *problema di controllo singolare*.

Per determinare il comportamento della funzione $S(t)$, è necessario studiare il sistema aggiunto, ossia il sistema differenziale

$$\dot{y}_1 = -(a - ku)y_1 - cy_2 \quad (4.177)$$

$$\dot{y}_2 = -by_1 + dy_2 \quad (4.178)$$

e la derivata di $S(t)$, o equivalentemente del prodotto $y_1(t)x_1(t)$; si vede facilmente che

$$\frac{d}{dt}(y_1x_1) = by_1x_2 - cy_2x_1, \quad \frac{d}{dt}(y_2x_2) = -\frac{d}{dt}(y_1x_1) \quad (4.179)$$

Si possono, a questo punto, distinguere differenti casi a seconda del valore dei parametri c, b . Il caso più semplice corrisponde ai valori dei parametri $b = c = 0$, per il quale $S(t)$ è una funzione costante su $[0, T]$.

Tuttavia, come si può vedere su esempi particolari, è possibile che $S(t) \equiv 0$, nel qual caso la funzione u non è univocamente determinata.

Per una discussione degli altri casi, rinviamo a [357]. ■

Esempio 4.24 (*Problema isoperimetrico: massima area con perimetro assegnato*) In questo esempio, che tratta un problema classico di calcolo delle variazioni, viene considerato un vincolo sulla funzione controllo di tipo più generale.

Dato un filo di lunghezza L fissato agli estremi di un segmento di retta di lunghezza $2a < L$, si tratta di trovare la forma del filo per la quale l'area della superficie compresa tra il filo e la retta è *massima*. Usando il sistema di coordinate indicato in Figura 4.28, il problema è quello di trovare $u(t)$ che massimizza

$$J = \int_{-a}^a x(t) \, dt \quad (4.180)$$

con il *vincolo* che il perimetro (la lunghezza del filo) sia fissato, ossia

$$L = \int_{-a}^a \sqrt{1 + \left(\frac{dx}{dt}\right)^2} \, dt = \int_{-a}^a \sec u(t) \, dt \quad (4.181)$$

ove $\sec u = 1/\cos u$ e u è l'angolo corrispondente alla tangente¹⁵

$$\frac{dx}{dt} = \tan u \quad (4.182)$$

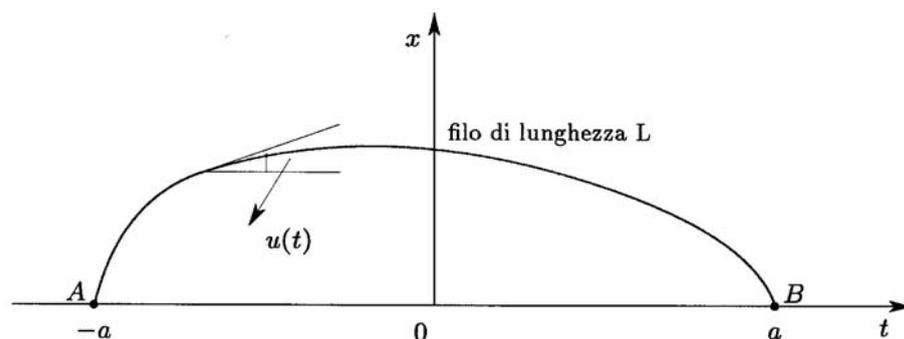
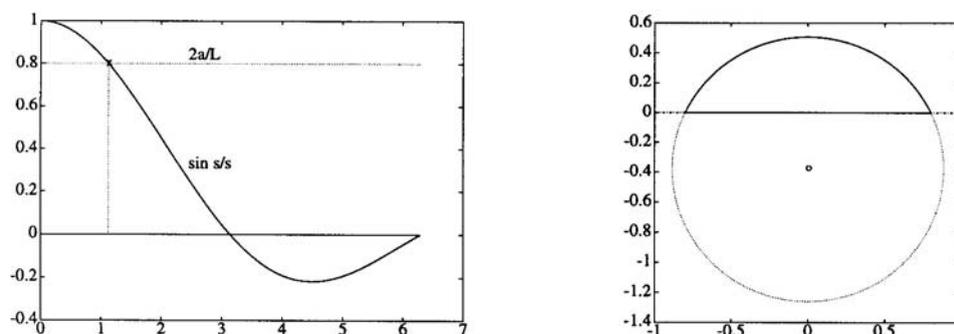


Figura 4.28: Problema isoperimetrico.

Figura 4.29: Problema isoperimetrico corrispondente ai dati $a = 0.8$, $L = 2$. Nella prima figura è rappresentata la radice dell'equazione (4.192); nella seconda figura è rappresentata la circonferenza con centro in $(0, -L \cos s/2s)$ e raggio $L/2s$; in solido è indicato l'arco di cerchio definito in (4.193).

In questo caso il target set è ridotto al punto fissato $(0, a)$, mentre il valore iniziale è dato da $(0, -a)$. Il vincolo (4.181) sulla funzione controllo u può essere eliminato introducendo un'ulteriore variabile di stato, che rappresenta la lunghezza del filo per ogni t

$$\begin{aligned} \dot{z} &= \sec u(t) \\ z(-a) &= 0, \quad z(a) = L \end{aligned} \quad (4.183)$$

L'hamiltoniana del sistema è quindi

$$\mathcal{H} = x + y_1 \tan u + y_2 \sec u \quad (4.184)$$

Le equazioni aggiunte sono

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= -1 \Rightarrow y_1 = -t + c, \quad \text{ove } c = \text{costante} \\ \dot{y}_2 &= 0 \Rightarrow y_2 = \text{costante} \end{aligned} \quad (4.185)$$

Essendo ora u non vincolata, la condizione di ottimalità è ottenuta ponendo uguale a zero la derivata di \mathcal{H} rispetto a u

$$0 = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = y_1 \sec^2 u + y_2 \tan u \sec u \Rightarrow \sin u = -\frac{y_1}{y_2} \quad (4.186)$$

¹⁵La formulazione assume l'ipotesi $-\pi/2 < u < \pi/2$, che è assicurata se $L < \pi a$.

Eliminando y_1 dalle equazioni precedenti, si ottiene

$$t = y_2 \sin u + c \quad (4.187)$$

Dal momento che \mathcal{H} non è una funzione esplicita di t , si ha $\mathcal{H} = \text{costante}$, per cui tenendo conto delle relazioni (4.186), (4.184) si ha

$$x = -y_2 \cos u + \mathcal{H}, \quad \text{ove } \mathcal{H} = \text{costante} \quad (4.188)$$

Il perimetro è ottenuto sostituendo (4.187) nella (4.181)

$$L = \int_A^B \sec u \frac{dt}{du} du = y_2 \int_A^B du = y_2 (u_B - u_A) \quad (4.189)$$

Per valutare le cinque incognite c , \mathcal{H} , y_2 , u_A e u_B , si hanno a disposizione la condizione (4.189) e le quattro condizioni ai limiti

$$t(u_A) = -a, \quad t(u_B) = a, \quad x(u_A) = 0, \quad x(u_B) = 0 \quad (4.190)$$

Si ottiene facilmente la seguente soluzione

$$c = 0, \quad \mathcal{H} = -\frac{L \cos s}{2s}, \quad y_2 = -\frac{L}{2s}, \quad u_A = s, \quad u_B = -s \quad (4.191)$$

ove s è determinata dalla seguente equazione

$$\frac{\sin s}{s} = \frac{2a}{L} \quad (4.192)$$

In conclusione, si ha

$$t = -\frac{L}{2s} \sin u, \quad x = \frac{L}{2s} (\cos u - \cos s) \Rightarrow t^2 + \left(x + \frac{L \cos s}{2s}\right)^2 = \frac{L^2}{4s^2} \quad (4.193)$$

che è l'equazione di un arco circolare con centro in $t = 0$ e $x = -(L \cos s / 2s)$, e raggio $L/2s$. Come esemplificazione, in Figura 4.29 sono rappresentati i risultati corrispondenti ai dati $a = 0.8$, $L = 2$. ■

Esempio 4.25 (*Strategie ottimali in Immunologia*) Questo esempio (cfr. [888], [889], [1065]) introduce in un contesto biologico di grande interesse i problemi di controllo a tempo ottimale.

La funzione primaria del sistema immunitario (cfr. Capitolo 1) è quella di eliminare l'antigene presente nell'organismo. Esso esercita questa funzione mediante la produzione di anticorpi da parte di un complesso sistema cellulare, rappresentato in maniera schematica in Figura 4.30. I linfociti $L(t)$ possono, quando il sistema immunitario è attivato, duplicarsi oppure "trasformarsi" in plasmacellule $P(t)$, che sono caratterizzate da una maggiore capacità, rispetto ai linfociti L , di produrre anticorpo $A(t)$.

Si può pensare che durante l'evoluzione il sistema immunitario si sia perfezionato in maniera che la risposta, in condizioni normali, sia ottimale.¹⁶

L'ottimalità può significare, ed è questo il problema che ora considereremo, che la produzione di una quantità di anticorpo, diciamo A^* , sufficiente ad eliminare una quantità assegnata di antigene, avvenga nel tempo minimo.

¹⁶Since the action of Darwinian evolution leads to improvements of traits which affect the reproductive success of an organism, it seems reasonable to suppose that the immune system, which has been evolutionarily static for many tens of millions of years, and which is subject to extreme and direct selection pressures, has had its operating parameters tuned for optimal performance, [889].

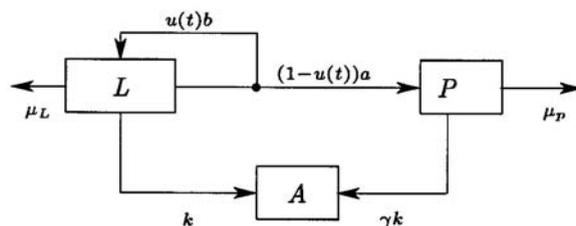


Figura 4.30: Rappresentazione schematica del sistema immunitario.

In termini matematici, il sistema immunitario determina ad ogni istante t la frazione ottimale $u^*(t)$ di $L(t)$ che si duplica ancora in $L(t)$, mentre la frazione $1 - u^*(t)$ si trasforma in $P(t)$.

Un possibile modello matematico (equazione di stato) che descrive l'evoluzione nel tempo del sistema immunitario, a seguito di un'attivazione, che supponiamo istantanea al tempo $t = 0$, è il seguente

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= bu(t)L - a(1 - u(t))L - \mu_L L, & L(0) &= L_0 \\ \frac{dP}{dt} &= a(1 - u(t))L - \mu_P P, & P(0) &= 0 \\ \frac{dA}{dt} &= k(L + \gamma P), & A(0) &= 0 \end{aligned}$$

Il problema di controllo consiste nella ricerca di $u(t)$, con il vincolo $0 \leq u(t) \leq 1$, in maniera che

$$\boxed{\begin{aligned} \min_u \int_0^T dt \\ A(T) = A^* \end{aligned}}$$

ove A^* indica la quantità di anticorpo necessaria per eliminare la quantità assegnata di antigene.

Per questo problema l'insieme bersaglio è costituito dall'insieme $\{L(T), P(T), A(T), T\}$, ove $T, L(T), P(T)$ sono liberi e $A(T)$ vincolato.

Mediante l'applicazione del principio di minimo, si può vedere che la soluzione *ottimale* dipende dal rapporto reciproco tra le costanti di produzione e morte delle cellule e la quantità A^* di anticorpo previsto.

In certe situazioni, quando, ad esempio, la quantità A^* è grande, si può verificare una soluzione di tipo *bang-bang*

$$\begin{aligned} u^* &= 1, & 0 \leq t \leq t^* \\ u^*(t) &= 0, & t^* \leq t \leq T \end{aligned}$$

ove t^* dipende da $d, b, \mu_L, \mu_P, k, \gamma$ e da A^* e L_0 . ■

Esempio 4.26 (*Problema di Zermelo, ossia come attraversare un fiume nel tempo minimo*) Con riferimento alla Figura 4.31, un'imbarcazione deve attraversare un fiume la cui corrente è caratterizzata in ciascun punto dal vettore $\mathbf{c}(x_1, x_2)$. Il modulo della velocità dell'imbarcazione rispetto all'acqua è supposto costante e indicato con V , mentre la funzione $u(t)$ fornisce l'angolo formato dalla direzione seguita dall'imbarcazione rispetto all'asse x_1 . Il problema consiste nel calcolare la funzione $u(t)$ (la funzione controllo) in modo da minimizzare il tempo necessario per andare dal punto A al punto B . Le

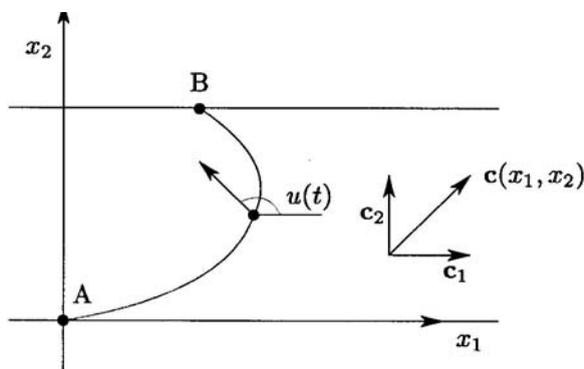


Figura 4.31: Attraversamento di un fiume; problema di tempo minimo.

equazioni di moto sono

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= V \cos u + c_1(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 &= V \sin u + c_2(x_1, x_2)\end{aligned}\quad (4.194)$$

ove c_1 e c_2 rappresentano i moduli delle componenti rispetto agli assi del vettore \mathbf{c} . Le posizioni dei punti A e B forniscono le condizioni iniziali e finali, ossia quattro condizioni.

Il funzionale costo da minimizzare, è dato da

$$J = \int_0^T dt, \quad \text{ossia } L = 1, \lambda = 0 \quad (4.195)$$

L'hamiltoniana del sistema è definita nel seguente modo

$$\mathcal{H} = y_1 (V \cos u + c_1) + y_2 (V \sin u + c_2) + 1 \quad (4.196)$$

Si hanno quindi le seguenti condizioni di ottimalità

$$\dot{y}_1 = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x_1} = -y_1 \frac{\partial c_1}{\partial x_1} - y_2 \frac{\partial c_2}{\partial x_1} \quad (4.197)$$

$$\dot{y}_2 = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x_2} = -y_1 \frac{\partial c_1}{\partial x_2} - y_2 \frac{\partial c_2}{\partial x_2} \quad (4.198)$$

$$0 = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = V(-y_1 \sin u + y_2 \cos u) \Rightarrow \tan u(t) = \frac{y_2(t)}{y_1(t)} \quad (4.199)$$

Tenuto conto che l'hamiltoniana definita in (4.196) non dipende esplicitamente dal tempo t e che $\lambda = 0$, si ha che il valore di \mathcal{H} calcolata sulla traiettoria ottimale è uguale a zero. Risolvendo allora l'equazione $\mathcal{H} = 0$ e l'equazione (4.199) rispetto a y_1 e y_2 , si ottengono le seguenti espressioni

$$y_1 = \frac{-\cos u}{V + c_1 \cos u + c_2 \sin u} \quad (4.200)$$

$$y_2 = \frac{-\sin u}{V + c_1 \cos u + c_2 \sin u} \quad (4.201)$$

e sostituendo in (4.197) (o equivalentemente in (4.198)), si ottiene la seguente equazione differenziale nella variabile $u(t)$

$$\frac{du}{dt} = \sin^2 u \frac{\partial c_2}{\partial x_1} + \sin u \cos u \left(\frac{\partial c_1}{\partial x_1} - \frac{\partial c_2}{\partial x_2} \right) - \cos^2 u \frac{\partial c_1}{\partial x_2} \quad (4.202)$$

L'equazione (4.202), accoppiata alle equazioni di moto (4.194) e alle condizioni ai limiti determinate dalle posizioni dei punti A e B, fornisce il cammino ottimale cercato. Osserviamo che, se c_1 e c_2 sono costanti, si ha $u = \text{costante}$, e i cammini ottimali sono delle linee rette.

Riassumendo, le incognite del problema sono le funzioni $x_1(t)$, $x_2(t)$, $u(t)$ e il valore ottimale T ; in corrispondenza abbiamo tre equazioni differenziali e quattro condizioni ai limiti.

Nel caso particolare in cui $c_1 = c_1(x_2)$, $c_2 = c_2(x_2)$, ossia quando la corrente varia rispetto alla sola variabile x_2 , si ha $\dot{y}_1 = 0$, e quindi y_1 è una funzione costante. Dalla (4.200) si ricava allora

$$\frac{\cos u}{V + c_1(x_2) \cos u + c_2(x_2) \sin u} = K \quad (4.203)$$

ove K è una costante che dipende dalle condizioni ai limiti. La relazione (4.203) definisce (implicitamente) la funzione controllo in termini delle velocità locali della corrente.

Come semplice illustrazione, consideriamo il caso in cui $c_1(x_2) = c$, con c costante, $c_2(x_2) = 0$ e $A = (0, 0)$, $B = (-1, 1)$. Come abbiamo già osservato, in questo caso u è una funzione costante e la traiettoria ottimale è il segmento di retta che congiunge i punti A e B. Il valore della costante u può essere allora calcolato osservando che $\dot{x}_2/\dot{x}_1 = -1$, ossia risolvendo la seguente equazione

$$\frac{V \sin u}{V \cos u + c} = -1$$

Il valore ottimale di T è ottenuto dalla relazione $T = 1/V \sin u$, che deriva dalla condizione ai limiti $x_2(T) = 1$. Ad esempio, per $V = 1$ e $c = 0.2$ si ricava $u = 2.4981$ ($> \pi/2 + \pi/4 \approx 2.3562$) e $T = 1.6667$, mentre per $V = 1$ e $c = 0.8$ si ha $u = 2.9575$ e $T = 5.629$.

Come ulteriore esemplificazione, consideriamo il caso in cui $c_2(x_2) = 0$, e $c_1(x_2) = kx_2$, con k costante assegnata, ossia il caso in cui la corrente aumenta linearmente con x_2 ; assumiamo, inoltre, $A = (0, 0)$ e $B = (0, 1)$. In questo caso le condizioni necessarie di ottimalità corrispondono alle seguenti equazioni differenziali

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= V \cos u + kx_2 \\ \dot{x}_2 &= V \sin u \\ \dot{u} &= -\cos^2 u \frac{\partial c_1}{\partial x_2} \end{aligned} \quad (4.204)$$

con le condizioni ai limiti $x_1(0) = x_2(0) = 0$ e $x_1(T) = 0$, $x_2(T) = 1$. Per calcolare le incognite $x_1(t)$, $x_2(t)$, $u(t)$ e T si può utilizzare una procedura di tipo shooting.

Si assume cioè come valore iniziale $u(0)$ un valore di tentativo s ; in corrispondenza si risolve il problema a valori iniziali relativo alle equazioni differenziali (4.204) e alle condizioni iniziali $x_1(0) = x_2(0) = 0$ e $u(0) = s$. Si cercano quindi i parametri T e s risolvendo le seguenti equazioni

$$x_1(T) = 0, \quad x_2(T) = 1 \quad (4.205)$$

A scopo illustrativo in Figura 4.32 sono rappresentate le traiettorie corrispondenti ad alcuni valori del parametro s e in corrispondenza ai dati $k = 2$, $V = 3$. Dalla figura si vede che la soluzione cercata si ottiene per $s \approx 1.95$, per il quale si ha $T \approx 0.36$.

Concludiamo l'esempio considerando un problema analogo a quello di Zermelo.

Una particella attraversa una regione con velocità data in ogni punto dal vettore \mathbf{V} , il cui modulo $V = V(x_1, x_2)$ è una funzione assegnata della posizione (x_1, x_2) ; le equazioni di moto sono pertanto le seguenti

$$\dot{x}_1 = V(x_1, x_2) \cos u, \quad \dot{x}_2 = V(x_1, x_2) \sin u$$

ove u è l'angolo che il vettore \mathbf{V} forma con asse x_1 . Si tratta ancora di trovare la funzione $u(t)$ per la quale è minimo il tempo impiegato per passare da un punto A ad un punto B. Si può mostrare che lungo un cammino ottimale la funzione $u(t)$ deve verificare la seguente equazione differenziale

$$\dot{u} = \frac{\partial V}{\partial x_1} \sin u - \frac{\partial V}{\partial x_2} \cos u$$

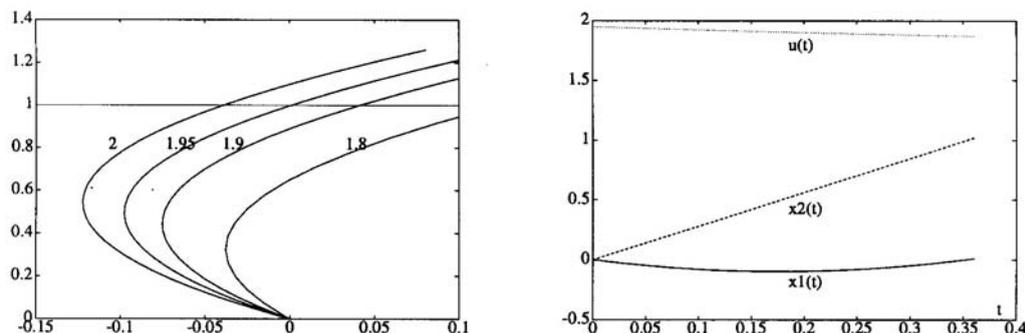


Figura 4.32: Nella prima figura sono rappresentate le traiettorie corrispondenti ai valori $s = 2, s = 1.95, s = 1.9, s = 1.8$ per il problema di minimo tempo (4.204). Nella seconda figura sono rappresentate le funzioni $x_1(t), x_2(t)$ e $u(t)$ per $s = 1.95$.

Come per il problema di Zermelo, il valore $u(0)$ e il tempo finale T sono determinati dalle condizioni finali $(x_1(T), x_2(T)) \equiv B$.

Considerando, in particolare, il caso in cui $V = V(x_2)$, ossia il caso in cui la velocità è funzione di una sola coordinata, osserviamo che allora un integrale del cammino ottimale è fornito dalla seguente equazione

$$\frac{\cos u}{V(x_2)} = k \quad (4.206)$$

con k costante opportuna. Si ha, infatti

$$\begin{cases} \dot{x}_2 = V(x_2) \sin u \\ \dot{u} = -V'(x_2) \cos u \end{cases} \Rightarrow \frac{d}{dt} \left(\frac{\cos u}{V(x_2)} \right) = \frac{-\dot{u} \sin u V(x_2) - \cos u V'(x_2) \dot{x}_2}{V(x_2)^2} = 0$$

Il risultato ora ottenuto è noto in ottica come *legge di rifrazione di Snell*.

Un altro caso particolare corrisponde al cosiddetto problema della *brachistocrona*¹⁷.

Con riferimento alla Figura 4.33, una pallina scivola senza attrito su un filo che congiunge due punti A e B in un campo di forza gravitazionale costante. La pallina ha una velocità iniziale V_0 nel punto A. Si tratta di trovare la configurazione del filo per la quale la pallina raggiunge il punto B nel tempo minimo. In assenza di attrito, il filo esercita sulla pallina una forza ortogonale alla sua velocità e quindi il sistema è conservativo, ossia l'energia totale è costante

$$\frac{V^2}{2} - g x_2 = \frac{V_0^2}{2} \Rightarrow V = (V_0^2 + 2g x_2)^{1/2} =: V(x_2)$$

Le equazioni di moto sono allora le seguenti

$$\dot{x}_1 = V(x_2) \cos u, \quad \dot{x}_2 = V(x_2) \sin u \quad (4.207)$$

ove $u(t)$ è l'angolo che il vettore \mathbf{V} forma con l'asse x_1 . Il problema è quindi quello della ricerca della funzione $u(t)$ che minimizza il tempo per andare da A in B. Utilizzando le equazioni (4.207) e l'equazione $\dot{u}(t) = -V'(x_2) \cos u = g \cos(u)/V(x_2)$, si ha, lungo una traiettoria ottimale, $\dot{u} = \text{costante}$ (cfr.(4.206)), e quindi le traiettorie sono delle *cicloidi*, ossia tratti di una curva generata da un punto su una circonferenza che ruota senza strisciare su un direzione orizzontale. ■

¹⁷chiamato in tal modo da Bernoulli, 1696 ($\beta\rho\alpha\chi\upsilon\varsigma$ = breve, $\chi\rho\nu\omicron\varsigma$ = tempo, ossia tempo più breve).

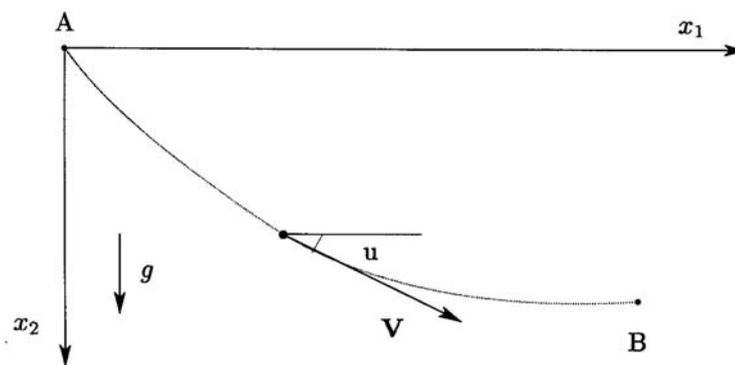


Figura 4.33: Il problema della brachistocrona.

4.5 Identificazione di parametri

Consideriamo un modello matematico descritto dal seguente sistema differenziale

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{x}(t)}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, t, \mathbf{a}), & \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n, \mathbf{f} = [f_1, f_2, \dots, f_n]^T \\ \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 \end{cases} \quad (4.208)$$

ove \mathbf{x} rappresenta il *vettore di stato* e $\mathbf{a} \in \mathbb{R}^m$ è il *vettore dei parametri*. Per semplicità, il valore iniziale \mathbf{x}_0 è supposto indipendente dal vettore \mathbf{a} .

In questo paragrafo mostriamo che il problema della identificazione del vettore \mathbf{a} può essere inquadrato nell'ambito della teoria dei controlli; ricaveremo, in particolare, un metodo numerico per il calcolo del gradiente dello stimatore rispetto ad \mathbf{a} , alternativo al metodo numerico basato sulle equazioni di sensitività (cfr. [241]).

In effetti, se poniamo

$$\frac{d\mathbf{a}}{dt} = 0, \quad \mathbf{a}(t_0) = \mathbf{a}$$

si ha un usuale problema di controllo, con funzione di controllo $\mathbf{a}(t) \equiv \mathbf{a}$.

Nell'ambito del metodo dei minimi quadrati, assumiamo lo stimatore della seguente forma

$$\mathbf{a} \rightarrow J(\mathbf{a}) = \int_{t_0}^T (\mathbf{x}(t, \mathbf{a}) - \mathbf{z})^T \mathbf{R}(t) (\mathbf{x}(t, \mathbf{a}) - \mathbf{z}) dt \quad (4.209)$$

ove $\mathbf{x}(t, \mathbf{a})$ indica la soluzione di (4.208) corrispondente ad un fissato vettore dei parametri \mathbf{a} ; $\mathbf{R}(t)$ è una matrice simmetrica definita positiva (la funzione *peso*) e $\mathbf{z}(t) \in \mathbb{R}^n$ è il vettore dei dati sperimentali (la funzione *osservata*).

Lo stimatore J definito in (4.209) corrisponde al funzionale obiettivo del problema di controllo, che consiste quindi nel seguente problema di minimo

$$\min_{\mathbf{a} \in \mathcal{U}} J(\mathbf{a}) \quad (4.210)$$

ove \mathcal{U} è l'insieme dei *parametri ammissibili*. Per il seguito supporremo, per semplicità, che tale insieme sia tutto \mathbb{R}^m .

Esamineremo ora il problema del calcolo del *gradiente* di $J(\mathbf{a})$ rispetto ad \mathbf{a} . Ricordiamo che le componenti del vettore gradiente sono utili, sia per avere indicazioni su come lo stimatore dipende dai singoli parametri a_i , sia anche per applicare gli algoritmi di minimizzazione che utilizzano esplicitamente il gradiente.

Consideriamo dapprima brevemente il metodo delle *equazioni di sensitività*.

4.5.1 Equazioni di sensitività

Dalla definizione di $J(\mathbf{a})$ si ha

$$\frac{\partial J}{\partial a_i} = 2 \int_{t_0}^T [\mathbf{R}(\mathbf{x}(t, \mathbf{a}) - \mathbf{z}(t))]^T \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial a_i} dt, \quad i = 1, \dots, m \quad (4.211)$$

e quindi il problema del calcolo del gradiente di J è ricondotto a quello del calcolo delle seguenti funzioni

$$\frac{\partial x_j(t, \mathbf{a})}{\partial a_i}, \quad i = 1, 2, \dots, m, \quad j = 1, 2, \dots, n \quad (4.212)$$

dette le *funzioni di sensitività* del modello (4.208); esse forniscono ad ogni istante t la dipendenza di ogni componente del vettore di stato \mathbf{x} dalle singole componenti del vettore dei parametri \mathbf{a} , e rappresentano quindi un utile strumento di valutazione del modello utilizzato e di pianificazione dei dati sperimentali.

In opportune ipotesi di regolarità sulla funzione $\mathbf{f}(\mathbf{x}, t, \mathbf{a})$, si deriva ambo i membri dell'equazione differenziale (4.208) rispetto a a_i e, scambiando l'ordine di derivazione, si ottiene per ogni $i = 1, \dots, m$ il seguente sistema di equazioni differenziali nel vettore incognito $\partial \mathbf{x} / \partial a_i = [\partial x_1 / \partial a_i, \partial x_2 / \partial a_i, \dots, \partial x_n / \partial a_i]^T$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left(\frac{\partial \mathbf{x}(t, \mathbf{a})}{\partial a_i} \right) &= \sum_{j=1}^n \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial x_j} \frac{\partial x_j}{\partial a_i} + \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial a_i} \\ \frac{\partial \mathbf{x}(t_0)}{\partial a_i} &= 0 \end{aligned}$$

Procedendo in questo modo, il calcolo delle funzioni (4.212) richiede la risoluzione di $m + 1$ problemi a valori iniziali per sistemi di equazioni differenziali di ordine n (di cui m sono lineari).

4.5.2 Metodo basato sulla teoria dei controlli

Seguendo la procedura con la quale abbiamo ricavato le condizioni di ottimalità per un problema di controllo di tipo generale, consideriamo la variazione del funzionale J corrispondente ad una variazione ammissibile $\delta \mathbf{a}$ dei parametri \mathbf{a} . Si ottiene

$$\delta J = \int_{t_0}^T \delta \mathcal{H}(t) dt, \quad \text{con} \quad \delta \mathcal{H}(t) = (L_{\mathbf{a}} + \mathbf{y}^T \mathbf{f}_{\mathbf{a}}) \delta \mathbf{a} \quad (4.213)$$

ove $L(t, \mathbf{x}, \mathbf{a})$ è la funzione integranda del funzionale J e $\mathbf{f}_{\mathbf{a}}$ è la seguente matrice

$$\mathbf{f}_{\mathbf{a}} = \begin{bmatrix} \partial f_1 / \partial a_1 & \partial f_1 / \partial a_2 & \cdots & \partial f_1 / \partial a_m \\ \partial f_2 / \partial a_1 & \partial f_2 / \partial a_2 & \cdots & \partial f_2 / \partial a_m \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ \partial f_n / \partial a_1 & \partial f_n / \partial a_2 & \cdots & \partial f_n / \partial a_m \end{bmatrix}$$

Se supponiamo in particolare che la matrice \mathbf{R} sia indipendente da \mathbf{a} , si ha $L_{\mathbf{a}} = 0$. Il vettore di stato aggiunto \mathbf{y} è la soluzione del seguente sistema differenziale lineare

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{y}}{dt} = -\mathbf{f}_{\mathbf{x}}^T \mathbf{y} - L_{\mathbf{x}}^T \\ \mathbf{y}(T) = 0 \end{cases} \quad (4.214)$$

ove $L_{\mathbf{x}}^T = 2\mathbf{R}(\mathbf{x}(t, \mathbf{a}) - \mathbf{z})$.

Dal risultato (4.213) si ha

$$J_{\mathbf{a}} = \int_{t_0}^T \mathbf{f}_{\mathbf{a}}^T \mathbf{y} dt \iff \frac{\partial J}{\partial a_i} = \int_{t_0}^T \left[\frac{\partial f_1}{\partial a_i} y_1 + \frac{\partial f_2}{\partial a_i} y_2 + \dots + \frac{\partial f_n}{\partial a_i} y_n \right] dt \quad (4.215)$$

In conclusione, il metodo ora illustrato permette di calcolare il gradiente di J rispetto al vettore \mathbf{a} mediante l'integrazione del sistema differenziale (4.213) (*sistema di stato*) e del sistema (4.214) (*sistema di stato aggiunto*), indipendentemente dal numero m dei parametri da stimare. Rispetto al metodo basato sulle equazioni di sensitività, si ha quindi, in generale, una notevole riduzione nel numero di equazioni differenziali da risolvere. Sottolineiamo, comunque, che la coppia di problemi (4.213), (4.214) costituiscono un *problema ai limiti*, in quanto le funzioni $\mathbf{x}(t)$ e $\mathbf{y}(t)$ sono fissate nei due punti distinti t_0 e T .

Esempio 4.27 Come illustrazione, consideriamo il seguente sistema di stato

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = a_1 x_1 + a_2 x_1^2 + a_3 x_2 + g_1(t), & x_1(0) = 1 \\ \frac{dx_2}{dt} = a_4 x_2^2 + a_5 x_1 + g_2(t), & x_2(0) = 0 \end{cases} \quad (4.216)$$

ove g_1, g_2 sono funzioni assegnate. In questo caso si ha $m = 5$ e $n = 2$.

Supponendo che $x_2(t)$ sia la variabile osservata, ossia, più precisamente, che si conoscano i valori sperimentali di $z_j = x_2(t_j)$ negli istanti successivi t_1, t_2, \dots, t_p dell'intervallo di tempo $[0, T]$, il funzionale costo J assume (supponendo, ad esempio $\mathbf{R} = \mathbf{I}$) la seguente forma

$$J(\mathbf{a}) = \sum_{j=1}^p (x_2(t_j) - z_j)^2 \quad (4.217)$$

che può essere considerata come un caso particolare della definizione (4.209), quando la funzione integranda è di tipo impulsivo. Si ha allora

$$\frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{x}} = \begin{bmatrix} a_1 + 2a_2 x_1 & a_3 \\ a_5 & 2a_4 x_2 \end{bmatrix}, \quad \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{a}} = \begin{bmatrix} x_1 & x_1^2 & x_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_2^2 & x_1 \end{bmatrix}$$

e il sistema aggiunto assume la seguente forma

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = -(a_1 + 2a_2 x_1)y_1 + a_5 y_2 & y_1(T) = 0 \\ \frac{dy_2}{dt} = -a_3 y_1 + 2a_4 x_2 y_2 + 2 \sum_{j=1}^p \delta_{t-t_j} (x_2(t_j) - z_j) & y_2(T) = 0 \end{cases} \quad (4.218)$$

ove δ_{t-t_j} è la funzione di Dirac relativa al punto $t = t_j$. Infine, le componenti del gradiente $J_{\mathbf{a}}$ sono date dai seguenti integrali

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial a_1} &= \int_0^T x_1 y_1 dt, & \frac{\partial J}{\partial a_2} &= \int_0^T x_1^2 y_1 dt, & \frac{\partial J}{\partial a_3} &= \int_0^T x_2 y_1 dt, \\ \frac{\partial J}{\partial a_4} &= \int_0^T x_2^2 y_2 dt, & \frac{\partial J}{\partial a_5} &= \int_0^T x_1 y_2 dt \end{aligned}$$

Ricordiamo che l'utilizzo delle equazioni di sensitività richiederebbe la risoluzione di un problema a valori iniziali per 12 equazioni differenziali. ■

L'interesse della procedura basata sulla teoria dei controlli è ulteriormente sottolineato dal successivo esempio relativo a sistemi di stato basati su equazioni alle derivate parziali.

Esempio 4.28 (*Esempi di problemi inversi: identificazione della trasmissività termica di un corpo e problema dell'elettrocardiografia*)

Con riferimento alla Figura 4.34, si studia la diffusione del calore in un corpo rappresentato dall'insieme $\Omega \subset \mathbb{R}^3$, con Ω un dominio limitato di frontiera Γ sufficientemente regolare. Con $u(\mathbf{x}, t)$, $\mathbf{x} \in$

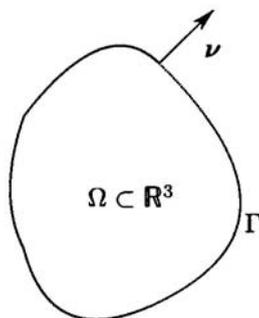


Figura 4.34: Problema della diffusione del calore in un corpo rappresentato dall'insieme Ω nello spazio a tre dimensioni.

Ω , $t \in [0, T]$, con $T > 0$ fissato, si indica la *temperatura* del corpo nel punto \mathbf{x} all'istante t .

Supponendo il corpo *isotropo*, ma non necessariamente omogeneo, la variazione della temperatura $u(\mathbf{x}, t)$ è descritta dalla seguente equazione alle derivate parziali (cfr. [241])

$$\frac{\partial u(\mathbf{x}, t)}{\partial t} - \sum_{i=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_i} \left(a(\mathbf{x}) \frac{\partial u(\mathbf{x}, t)}{\partial x_i} \right) = f(\mathbf{x}, t), \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega, \quad t \in (0, T) \quad (4.219)$$

$$\frac{\partial u(\mathbf{x}, t)}{\partial \nu} = 0, \quad \mathbf{x} \in \Gamma, \quad t \in (0, T) \quad (4.220)$$

$$u(\mathbf{x}, 0) = u_0(\mathbf{x}), \quad \mathbf{x} \in \Omega \quad (4.221)$$

ove $a(\mathbf{x})$ rappresenta la trasmissività termica del corpo nel punto \mathbf{x} ed è supposta indipendente da t . La condizione (4.220), nella quale ν rappresenta il versore della normale esterna a Γ , corrisponde all'ipotesi che il flusso di calore attraverso Γ sia nullo (corpo termicamente isolato); la funzione $f(\mathbf{x}, t)$ rappresenta l'intensità di calore immesso o sottratto dal corpo, e la funzione $u_0(\mathbf{x})$ indica la ripartizione iniziale della temperatura.

Le funzioni $f(\mathbf{x}, t)$ e $u_0(\mathbf{x})$ sono supposte note, mentre $a(\mathbf{x})$ è una funzione incognita. Il problema è precisamente quello di *identificare* $a(\mathbf{x})$ attraverso i valori osservati della temperatura $u(\mathbf{x}, t)$ sulla frontiera Γ per $t \in (0, T)$.

Il problema può essere formulato in forma di *problema di controllo*, introducendo il seguente *funzionale costo*

$$J(a) = \int_0^T \int_{\Gamma} [u(\mathbf{x}, t, a) - z(\mathbf{x}, t)]^2 d\Gamma dt \quad (4.222)$$

ove $z(\mathbf{x}, t)$ rappresenta la *funzione osservata* e $u(\mathbf{x}, t, a)$ è la soluzione del problema (4.219)-(4.221) corrispondente alla funzione $a(\mathbf{x})$. Fissato quindi un insieme di controlli ammissibili \mathcal{U} , ossia un opportuno spazio funzionale, si cerca $a(\mathbf{x}) \in \mathcal{U}$ che minimizza il funzionale $J(a)$ definito in (4.222).

Situazioni analoghe a quella ora descritta si riscontrano assai frequentemente nelle applicazioni.

Ci limitiamo a segnalare la identificazione delle proprietà reologiche dei materiali, a partire dall'osservazione della propagazione delle onde sismiche o dalle onde opportunamente prodotte allo scopo di individuare la presenza di pozzi petroliferi.

In campo medico segnaliamo come esempio importante quello dell'elettrocardiografia.

In maniera schematica (cfr. per una trattazione più dettagliata [233] e la bibliografia ivi contenuta), lo scopo principale dell'elettrocardiografia è quello di ottenere informazioni sullo stato elettrico e di conseguenza fisiologico del cuore a partire dalle misure del potenziale elettrico eseguite sulla superficie del corpo umano durante i vari battiti cardiaci.

Indichiamo con Ω_1 il dominio di \mathbb{R}^3 che rappresenta il corpo umano e con Γ_1 la sua frontiera; sia inoltre Ω_0 un dominio di \mathbb{R}^3 che contiene il cuore ed avente frontiera Γ_0 (cfr. per una rappresentazione schematica di una sezione bidimensionale la Figura 4.35). La Γ_0 è assunta come un'approssimazione fissa della superficie epicardica, che invece varia nel tempo.

Posto $\Omega := \Omega_1 - \Omega_0$, si studia quindi la propagazione del segnale elettrico in Ω . Il corpo umano, ad

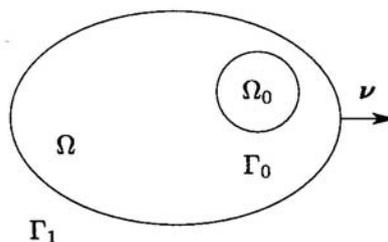


Figura 4.35: Rappresentazione schematica di una sezione bidimensionale del torace; Γ_0 rappresenta la superficie epicardica.

eccezione del cuore, può essere, con buona approssimazione, considerato un mezzo conduttore isotropo, resistivo e lineare; inoltre, benché le sorgenti bioelettriche nel miocardio siano variabili nel tempo, ad ogni istante del battito cardiaco si può assumere che il cuore generi nel corpo umano un sistema di correnti *stazionarie*.

Il campo elettrico \mathbf{E} e la densità di corrente \mathbf{j} soddisfano in Ω le seguenti equazioni

$$\mathbf{j} = \sigma \mathbf{E}, \quad \text{rot } \mathbf{E} = 0, \quad \text{div } \mathbf{j} = 0 \quad (4.223)$$

ove con σ si è indicata la conducibilità elettrica. Essendo \mathbf{E} irrotazionale, si ha che esso deriva da un potenziale $V(\mathbf{x}, t)$, ossia si ha $\mathbf{E} = -\text{grad } V(\mathbf{x})$. Inoltre, essendo Ω_1 immerso nell'aria, che si comporta come un mezzo isolante, su Γ_1 la componente di \mathbf{E} è nulla, e quindi $\partial V / \partial \nu = 0$, ove ν indica la normale esterna a Γ_1 .

Nell'ipotesi che il potenziale $V(\mathbf{x})$ sia noto sulla superficie epicardica Γ_0 , allora la funzione $V(\mathbf{x})$ è la soluzione del seguente *problema ai limiti* di tipo ellittico

$$\begin{cases} \text{div } \sigma(\mathbf{x}) \text{ grad } V(\mathbf{x}) = 0 & \mathbf{x} \in \Omega \\ V(\mathbf{x}) = v(\mathbf{x}) & \mathbf{x} \in \Gamma_0, \quad \frac{\partial V(\mathbf{x})}{\partial \nu} = 0 & \mathbf{x} \in \Gamma_1 \end{cases} \quad (4.224)$$

ove $v(\mathbf{x})$ indica il valore del potenziale su Γ_0 .

Il problema (4.224) rappresenta il cosiddetto *problema diretto* dell'elettrocardiografia; esso consiste nel simulare le elettromappe toraciche a partire dalla conoscenza degli eventi elettrici intracardiaci, della geometria e conducibilità del torace umano.

Il *problema inverso* consiste, invece, nell'identificare la distribuzione di potenziale sulla superficie epicardica dalla conoscenza delle elettromappe di superficie. Dal punto di vista matematico, se non è noto il potenziale su Γ_0 , ma è possibile misurare il potenziale su una porzione $\Sigma \subset \Gamma_1$ della superficie toracica, allora $V(\mathbf{x})$ soddisfa al seguente *problema a valori iniziali* (problema di Cauchy)

$$\begin{cases} \operatorname{div} \sigma(\mathbf{x}) \operatorname{grad} V(\mathbf{x}) = 0 & \mathbf{x} \in \Omega \\ V(\mathbf{x}) = z(\mathbf{x}) & \mathbf{x} \in \Sigma, \quad \frac{\partial V(\mathbf{x})}{\partial \nu} = 0 & \mathbf{x} \in \Gamma_1 \end{cases} \quad (4.225)$$

ove $z(\mathbf{x})$ indica la distribuzione del potenziale sulla superficie toracica Σ , ossia in pratica il potenziale rilevato dalla apparecchiatura.¹⁸

Il problema inverso consiste quindi nello stimare $V(\mathbf{x})$ su Γ_0 .

Il problema di Cauchy (4.225) definisce $V(\mathbf{x})$ in maniera univoca, ma è notoriamente un *problema mal posto*, nel senso che la soluzione $V(\mathbf{x})$ non dipende con continuità dal valore iniziale $z(\mathbf{x})$. In altre parole, piccole perturbazioni su z possono produrre perturbazioni amplificate in modo incontrollato sulla soluzione (cfr. [241]). Tenendo presente che il dato osservato z è inevitabilmente affetto da errori, si capisce l'impossibilità pratica di utilizzare il modello matematico nella forma (4.225) per la risoluzione del problema inverso.

Il problema può essere, invece, convenientemente riformulato come *problema di controllo*.

Indichiamo con \mathcal{U} uno spazio di funzioni definite su Γ_0 che contenga le distribuzioni di potenziale sull'epicardio ammissibili; per $u \in \mathcal{U}$ si indica con $w(\mathbf{x}, u)$, o semplicemente $w(u)$, la soluzione del seguente problema diretto

$$\begin{cases} \operatorname{div} \sigma(\mathbf{x}) \operatorname{grad} w(u) = 0 & \mathbf{x} \in \Omega \\ w(u) = u & \mathbf{x} \in \Gamma_0, \quad \frac{\partial w(u)}{\partial \nu} = 0 & \mathbf{x} \in \Gamma_1 \end{cases} \quad (4.226)$$

Introduciamo quindi come *operatore di osservazione* l'operatore che, data un'elettromappa cardiaca, associa la corrispondente elettromappa toracica ad essa compatibile, ossia l'operatore $\mathcal{A}u = w(u)|_{\Sigma}$ dei valori di w su Σ .

Il problema inverso (4.226) può essere allora riformulato nel seguente modo

$$\text{Trovare } u \in \mathcal{U} \text{ tale che } J(u) = \min_{v \in \mathcal{U}} J(v) \quad (4.227)$$

ove il funzionale

$$J(v) := \int_{\Sigma} |\mathcal{A}v - z|^2 d\sigma \quad (4.228)$$

misura la distanza tra l'osservata z e la predizione $w(v)|_{\Sigma} = \mathcal{A}v$. Procedendo in questo modo, si è ottenuto un problema di controllo definito dal *sistema di stato* (4.226), dalla *funzione controllo* $u \in \mathcal{U}$ e dal *funzionale costo* $J(v)$.¹⁹

¹⁸Si suppone che l'informazione elettrocardiografica sia raccolta in *numerosi* punti della superficie toracica; in effetti, esistono apparecchiature che permettono ad esempio il rilevamento dalla superficie toracica di 240 segnali elettrocardiografici in 2 millisecondi.

¹⁹In realtà, per motivi di stabilità, è opportuno *regolarizzare* il funzionale $J(v)$ definito in (4.228) mediante l'aggiunta di un termine del tipo $\epsilon \int_{\Gamma_0} |\mathcal{B}|^2 d\sigma$, ove \mathcal{B} è un opportuno operatore e ϵ è un parametro di regolarizzazione da scegliere in maniera conveniente. Per questi aspetti, importanti per la risoluzione numerica del problema, rinviamo a [233].

Ritornando ora al problema precedente della identificazione della trasmissività termica di un corpo, diamo un'idea di come calcolare il *gradiente*, rispetto alla funzione $a(\mathbf{x})$, del funzionale $J(a)$ definito in (4.222). La procedura che indichiamo è del tutto formale, ma può essere giustificata introducendo opportuni spazi funzionali per la soluzione $u(\mathbf{x}, t)$ e il controllo $a(\mathbf{x})$.

Si definisce come *funzione stato aggiunto* $y(\mathbf{x}, t)$ la soluzione del seguente problema

$$\begin{cases} -\frac{\partial y}{\partial t} - \sum_{i=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_i} \left(a(x) \frac{\partial y}{\partial x_i} \right) = 0, & \forall \mathbf{x} \in \Omega, \quad t \in (0, T) \\ a(\mathbf{x}) \frac{\partial y}{\partial \nu}(\mathbf{x}, t) = -2[u(\mathbf{x}, t; a) - z(\mathbf{x}, t)], & \mathbf{x} \in \Gamma, \quad t \in (0, T) \\ y(\mathbf{x}, T) = 0, & \mathbf{x} \in \Omega \end{cases} \quad (4.229)$$

che è un problema del tipo del calore con segno del tempo invertito; esso risulta ben posto quando risolto, come è appunto richiesto in questo caso, procedendo all'indietro a partire da T .

Seguendo la procedura che abbiamo descritto in precedenza nel caso di problemi relativi ad equazioni differenziali ordinarie, si può mostrare, con opportune integrazioni per parti, che la variazione $\delta J = J(a + \delta a) - J(a)$ corrispondente alla variazione δa della funzione controllo $a(\mathbf{x})$ può essere espressa nella seguente forma

$$\delta J = \int_{\Omega} \left[\int_0^T \sum_{i=1}^3 \frac{\partial u}{\partial x_i} \frac{\partial y}{\partial x_i} dt \right] \delta a(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad (4.230)$$

Da tale espressione si può ricavare il gradiente funzionale di J rispetto alla funzione $a(\mathbf{x})$. Formalmente, si ha

$$\frac{\partial J}{\partial a}(\mathbf{x}, a) = \int_0^T \sum_{i=1}^3 \frac{\partial u(\mathbf{x}, t, a)}{\partial x_i} \frac{\partial y(\mathbf{x}, t, a)}{\partial x_i} dt \quad (4.231)$$

Tale risultato può essere utilizzato in un metodo iterativo di minimizzazione del funzionale J . Come esemplificazione, il metodo del gradiente porta ad un'iterazione del seguente tipo

$$a(\mathbf{x})^{(k+1)} = a(\mathbf{x})^{(k)} - \lambda_k \frac{\partial J}{\partial a}(\mathbf{x}, a^{(k)}) \quad (4.232)$$

ove $a(\mathbf{x})^{(0)}$ è una funzione di tentativo e λ_k è l'usuale parametro che si utilizza nei metodi del gradiente (cfr. [241]). ■

The Gaia hypothesis says that the temperature, oxidation state, acidity, and certain aspects of the rocks and waters, are kept constant, and that this homeostasis is maintained by active feedback processes operated automatically and unconsciously by the biota.
James Lovelock, *The Ages of Gaia*²⁰

²⁰ "The Gaia hypothesis states that the lower atmosphere of the earth is an integral, regulated, and necessary part of life itself. For hundreds of millions of years, life has controlled the temperature, the chemical composition, the oxidizing ability, and the acidity of the earth's atmosphere" (Margulis, L. and J. Lovelock. 1976. "Is Mars a Spaceship, Too?" *Natural History*). Per un approfondimento si veda ad esempio [739], [944], [1156].

Knowledge is like a shark.
It has to keep moving forward or it dies.
Steven Sternfeld

Capitolo 5

Tecniche innovative di immagini in biomedicina

I recenti progressi nella tecnologia delle immagini (CT: *computed tomography*, MRI: *magnetic resonance imaging*, MRS: *magnetic resonance spectroscopy*, SPECT: *single photon emission computed tomography*, PET: *positron emission tomography*, Ultrasonics, ESI: *electrical source imaging*, EIT: *electrical impedance tomography*, MSI: *magnetic source imaging*, MOI: *medical optical imaging*) permettono la valutazione dei processi biologici e degli eventi nel momento stesso in cui avvengono in ‘vivo’. Ad esempio, i metodi basati sulla risonanza magnetica e sull’uso dei radioisotopi forniscono *immagini funzionali* del flusso del sangue e del metabolismo che sono essenziali per la diagnosi e la ricerca sul cervello, il cuore, il fegato, i reni, il midollo osseo, e numerosi altri organi del corpo umano.¹

¹ “Improved technologies for imaging biological objects have revolutionized medicine. These technologies include computerized axial tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI—also termed nuclear magnetic resonance imaging, or NMR), and emission tomography (PET and Spect).

Each technique has mathematical aspects to its implementation and is expected to lead to many additional problems. Regardless of technique, the wealth of digitized radiologic data has led to problems concerning their storage and transmission; solutions to these problems of data compression also require mathematical thinking.

More than 70 years ago Radon (1917, [934]) noted that a finite Borel measure on a Euclidean space can be reconstructed in principle from its projections on one-dimensional subspaces. This was rediscovered independently in other contexts by Cramér and Wold (1936, [280]), and others. This piece of theoretical mathematics is at the heart of CT image reconstruction, for which Cormack and Hounsfield received the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 1979. The Nobel lecture of Cormack (1980 [271]) makes clear the centrality of inversion algorithms to CT. In Hounsfield’s lecture (Hounsfield 1980, [578]), he contrasts CT and NMR, which also depends on inversion algorithms for its successful application. Important early algorithms for image reconstruction were contributed by Bell Laboratories mathematicians Shepp and Logan (1974). Their work led to mathematics of interest in its own right (Logan and Shepp 1975, [732]).

Vardi, Shepp, and Kaufman (1985, [1106]) are responsible for a fundamental advance in positron emission tomography (PET). With emission tomography in general, a substance such as a sugar that is differentially metabolized by different tissues is tagged with an emitting molecule.

In one case (PET) a positron is emitted, and in another (SPECT), a photon; with PET, each positron gives

Tali innovazioni, pur basate su principi fisici differenti, hanno come comune filo conduttore il paradigma della *ricostruzione da misure indirette*.

Il passaggio dalle immagini ‘misurate’ alle quantità di interesse è un *problema inverso* che può essere affrontato mediante opportune tecniche matematiche.

Con lo sviluppo della tomografia computerizzata, nei primi anni '70, la matematica è diventata parte integrante nello studio delle immagini biomediche dinamiche fornendo il supporto necessario, con metodi numerici e algoritmi, per un utilizzo affidabile delle varie tecniche.

Nella prima parte del capitolo, basata essenzialmente sul rapporto [776], si evidenziano, per alcune delle più note tecniche di immagini, i corrispondenti contributi, attuali o ‘desiderati’, della matematica.

Come osservato in Nota 1, si tratta di argomenti in larga parte ancora oggetto di ricerca, ma sicuramente di estremo interesse sia pratico che teorico.

La seconda parte è dedicata all'introduzione delle ‘wavelets’, una tecnica matematica ‘innovativa’, alternativa e/o complementare alla classica analisi di Fourier.

Per brevità, non tratteremo in dettaglio un'altra interessante tecnica matematica ‘innovativa’ per l'analisi delle immagini. Introdotta in [636] come tecnica *snake*, o *active contours*, essa consiste, in maniera schematica, nel ‘deformare’ un contorno iniziale (una superficie nel caso tridimensionale) in modo da determinare la frontiera dell'oggetto da individuare. La deformazione è ottenuta mediante la minimizzazione di un'energia globale, ossia di un opportuno funzionale costruito in modo che il suo minimo (locale) sia raggiunto alla frontiera dell'oggetto.

L'energia è costituita essenzialmente da un termine che controlla la ‘smoothness’ della curva da deformare e da un altro che l'attrae verso la frontiera.² Tra le applicazioni della tecnica

rise to two photons that move in opposite directions. In either case individual photons are counted as they hit a detector surrounding the object (for example, a human head) being imaged. The object can be modeled as a spatially inhomogeneous Poisson process, and the mathematical task is to reconstruct the intensity function from the counts. The approach of Vardi et al. was to employ an algorithm, the EM algorithm, that was developed by Harvard statisticians Dempster, Laird, and Rubin (1977); earlier basic work on EM-like algorithms was done by the mathematician Baum (1970) and others.

A Bayesian approach to reconstruction in emission tomography utilize Markov random fields that arise in statistical mechanics. Important contributions have made by Geman and McClure (1985, 1987 [446]). Recently, Johnstone and Silverman (1990 [617]) have given minimax (in a statistical sense) rates of convergence for PET algorithms.

The interface of emission tomography, mathematics, and statistics continues to be a particularly active area of research. It should be noted that PET permits quantitative measurements, in vivo, of local hemodynamics, metabolism, biochemistry, and pharmacokinetics (Fox et al. 1985, [414]), and that SPECT is best used for problems of perfusion rather than metabolism.

Data compression, i.e. storing salient aspects of pixel-by-pixel lists of binary integers, is viewed as a problem in coding. It is important to compress, in part to enable more complete medical records to be kept than is possible at present, and in part to enable transmitted digital images to be utilized in real time by experts in different venues when baud rates (i.e., information transmission rates) are limited” ([774]).

²Se $\mathcal{C}(p): [0, 1] \rightarrow \mathbf{R}^2$ è un curva piana parametrizzata e $I: [0, a] \times [0, b] \rightarrow \mathbf{R}_+$ è un'immagine assegnata di cui si vuole determinare le frontiere degli oggetti, l'approccio snakes classico ([636]) associa alla curva \mathcal{C} un'energia data da

$$E(\mathcal{C}) = \alpha \int_0^1 |\mathcal{C}'(\tau)|^2 d\tau + \beta \int_0^1 |\mathcal{C}''(\tau)|^2 d\tau - \lambda \int_0^1 |\nabla I(\mathcal{C}(\tau))| d\tau$$

ove α, β e λ sono costanti reali positive (α e β impongono rispettivamente l'elasticità e la rigidità della curva). I primi due termini controllano essenzialmente la smoothness dei contorni da determinare (energia interna), mentre il terzo termine è responsabile dell'attrazione del contorno verso gli oggetti nell'immagine (energia esterna). La risoluzione del problema degli snakes consiste nel trovare, per un insieme fissato di costanti α, β e λ , la curva \mathcal{C}

segnaliamo in particolare quelle nei settori della *edge detection*, *shape modeling*, *segmentation* e *motion tracking*.

Per un approfondimento della tecnica, che presenta aspetti matematici e numerici molto interessanti, si veda ad esempio [1078], [786], [386], [721], [187], [194], [195], [757], [645], [299], [113], [814], [960], [1075], [1144], [601], [371], [1015] e **link** 98. Per una panoramica nell'ambito delle applicazioni biomediche, si veda ad esempio [787].

5.1 Tomografia computerizzata (CT, CAT)

La tomografia computerizzata (*Computed Tomography*, *CT*, anche nota come *CAT scanning: Computed Axial Tomography*)³ è stato il primo metodo radiologico non invasivo per ottenere immagini tomografiche di ogni parte del corpo senza sovrapposizione di strutture adiacenti.⁴

Ad un'analisi più dettagliata della tecnica, con particolare attenzione al supporto matematico, premettiamo una breve descrizione della *radiografia*, uno dei primi metodi per ottenere immagini di interesse biomedico, e tuttora una delle tecniche più utilizzate.

5.1.1 Immagini a Raggi-X

La tecnica (*X-ray projection imaging*), introdotta nel 1895 con la scoperta di Röntgen dei raggi X, si è successivamente perfezionata con l'introduzione, in particolare, dell'uso dei materiali di contrasto per potenziare le immagini dei vasi sanguigni e delle strutture gastrointestinali, e, nel 1930, della tecnica 'film subtraction angiography'.⁵

Un progresso decisivo si è avuto con la sostituzione delle immagini *analogiche* ('film' o 'fluoroscopia', con visione diretta su monitor fluorescenti) con le immagini *digitali* (ottenute

che minimizza E .

Il metodo snakes classico può essere generalizzato al caso di immagini tridimensionali, per le quali le frontiere degli oggetti sono superfici. Tale estensione, introdotta in [1079], è nota come *deformable surfaces model*.

In letteratura sono state proposte numerose altre formulazioni derivate dalla precedente. Ricordiamo in particolare un modello basato sulla *curvature motion* proposto in [194]. Supponendo che nel caso bidimensionale la 'deforming curve' \mathcal{C} sia data come un 'level-set' di una funzione $u : \mathbf{R}^2 \rightarrow \mathbf{R}$, si può descrivere la deformazione di \mathcal{C} mediante la deformazione della u descritta dalla soluzione del seguente problema a valori iniziali

$$\frac{\partial u}{\partial t} = g_{\text{grey}}(I) |\nabla u| \operatorname{div} \left(\frac{\nabla u}{|\nabla u|} \right) + \nu g_{\text{grey}}(I) |\nabla u|, \quad (t, x) \in [0, \infty[\times \mathbf{R}^2$$

$$u(x, 0) = u_0(x), \quad x \in \mathbf{R}^2$$

ove ν è una costante reale positiva e

$$g_{\text{grey}}(I) = \frac{1}{1 + |\nabla \hat{I}|^p}$$

con \hat{I} una 'versione regolarizzata' della immagine originale I per la quale si cerca il contorno di un oggetto e $p = 1$ o 2 .

³Dal greco $\tau\omicron\mu\acute{\eta}$, taglio. In italiano, TAC: Tomografia Assiale Computerizzata.

⁴... *computerized tomography, a lovely combination of inversion of an integral transform, harmonic analysis, and construction of fast and effective algorithms*, [698].

⁵Tale tecnica è basata sull'utilizzo di immagini positive e negative prima e dopo l'introduzione di agenti di contrasto. La 'subtraction' delle due immagini mette in evidenza solo le strutture vascolari interessate dagli agenti di contrasto, senza la sovrapposizione di altre strutture (quali ad esempio le ossa). Nonostante il maggior tempo richiesto per i risultati, la tecnica ha avuto una significativa diffusione.

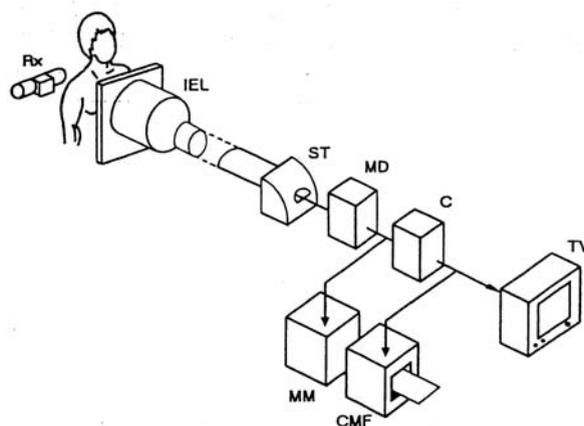


Figura 5.1: Illustrazione schematica di un'apparecchiatura radioscopica digitale. Rx: tubo radiogeno; IEL: intensificatore elettronico di luminosità; ST: sistema televisivo ad alta risoluzione; MD: memoria digitale; C: calcolatore; TV: monitor TV; MM: memoria di massa; CMF: camera multi-format.

su calcolatore a partire da un 'image intensifier').⁶ In Figura 5.1 è rappresentata una tipica apparecchiatura radioscopica digitale.

L'uso del calcolatore ha reso possibile lo sviluppo di tecniche di immagini 'real-time', quali ad esempio la 'digital subtraction angiography' (DSA), l'analogo digitale della 'film subtraction angiography'.

L'introduzione della DSA è sostanzialmente contemporanea all'introduzione della tomografia computerizzata (CT).

L'affermarsi di nuove modalità diagnostiche (oltre alla CT, la medicina nucleare, e più recentemente ultrasuoni e risonanza magnetica) per ottenere immagini digitali ha 'relegato' l'uso della tecnica a raggi-X ad alcune applicazioni cliniche specifiche ('mammography', 'chest radiography',...).

Per quanto riguarda gli argomenti di ricerca attuale nel settore, riprendiamo da [776] le seguenti indicazioni

- *Development of electronic planar array detectors with adequate resolution, size, reliability, and quantum efficiency.*
- *Development of digital display systems of sufficient resolution and dynamic range.*
- *Development of means to detect and use the information in scattered radiation, including mathematical correction schemes.*

Per un approfondimento si veda ad esempio [817], [648], [753], [1124].

Discuteremo ora, brevemente, il tipo di immagine ottenuto mediante la 'X-ray projection imaging'.

⁶L'immagine digitale è rappresentata da una matrice numerica nella quale gli indici di riga e di colonna identificano il *pixel*: elemento unitario dell'immagine digitale. Il pixel è in corrispondenza biunivoca con il *vozel*: elemento unitario del tessuto rappresentato dall'immagine. La *risoluzione* di un'immagine è in rapporto inverso alla dimensione del pixel.

Immagine radiologica L'immagine radiologica è bidimensionale: in essa sono rappresentate, sinteticamente, su di un unico piano, tutte le strutture incontrate dal fascio di raggi-X nel suo percorso. Nella rappresentazione di sintesi sono privilegiate le strutture più vicine al rilevatore e quindi si generano fenomeni di sommazione e di sottrazione di immagini che danno luogo ad una deformazione proiettiva. Tale deformazione è nulla solo quando l'incidenza del fascio è rigorosamente perpendicolare e aumenta tanto più essa diventa obliqua o inclinata.

L'angolazione del fascio può essere programmata, di volta in volta, in modo da consentire una migliore dissociazione proiettiva delle strutture anatomiche. Nella pratica, tuttavia, si ricorre a proiezioni codificate in modo da semplificare il riconoscimento delle componenti delle immagini.

Immagine tomografica Mentre l'immagine radiografica convenzionale è sintetica, quindi reca traccia di tutte le strutture incontrate dai raggi-X nel loro percorso, l'immagine tomografica è analitica e rappresenta esclusivamente le strutture presenti in strati (sezioni) preselezionati.

L'obiettivo di 'separare' le strutture anatomiche è realizzato mediante il movimento accoppiato, simultaneo e contrapposto, del tubo radiogeno e della cassetta attorno ad un asse passante per il piano che si vuole analizzare. In virtù del movimento vincolato, solo le strutture contenute nello strato di osservazione si proiettano in punti sempre uguali della pellicola e restano, conseguentemente, ben impresse nel tomogramma; quelle contenute negli strati sopra o sottostanti, invece, si proiettano sempre in punti diversi della pellicola radiografica e quindi la loro immagine, sfumandosi, si cancella (quanto più sono distanti dallo strato fisso).

I difetti delle immagini tomografiche sono, in particolare, la limitata risoluzione di contrasto e la creazione artificiosa di ombre dovute al tipo di movimento. Attualmente, la tomografia convenzionale ora descritta è in pratica sostituita dalla tomografia computerizzata (CT).

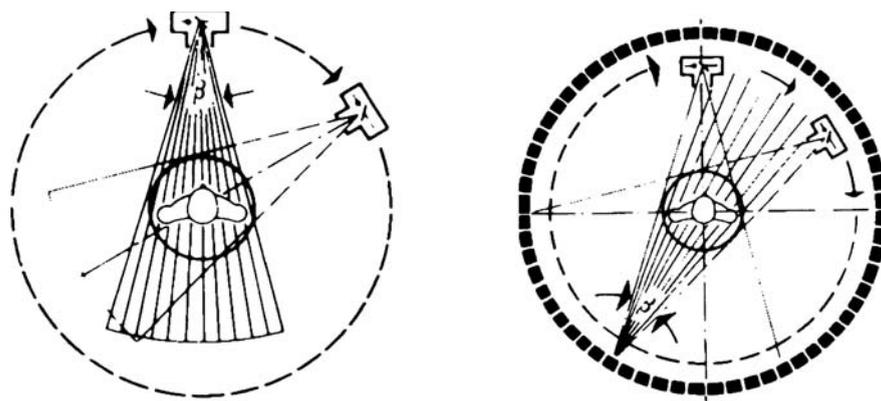


Figura 5.2: Le due principali geometrie usate negli scanners CT ([672]). 1. 'fan beam system': impiega un 'multicellular detector system' che ruota intorno al paziente insieme con il tubo a raggi-X. 2. ring detector based system: usa un anello fisso di detectors che circondano il paziente e muove solo il tubo a raggi-X.

5.1.2 Tomografia computerizzata a trasmissione

In maniera schematica, nella tomografia computerizzata a *trasmissione* (nel seguito considereremo la tecnica SPECT e la tecnica PET basate sull'*emissione* di radiazioni) l'immagine è costruita col seguente processo

- si misura l'*attenuazione* (*attenuation*) di un fascio di raggi-X (*fan-shaped X-ray beam*) in 'infinite' traiettorie attraverso lo strato corporeo in studio;
- si determina, mediante calcolatore, la componente d'attenuazione in corrispondenza ai singoli voxel dello strato corporeo in studio;
- si realizza, un display visivo su monitor TV dei valori numerici ottenuti.

Gli elementi essenziali dell'apparecchiatura sono: il *tunnel di scansione*, contenente il tubo a raggi-X e il rivelatore (*X-ray tube e detector*) e il calcolatore. Il sistema tubo-rivelatore può essere progettato in diverse forme; in Figura 5.2 sono rappresentate le due principali geometrie utilizzate negli attuali scanners CT e nella Figura 5.3 sono schematizzati due tipi di CT detectors.

Rinviando, ad esempio, a [672] per maggiori dettagli tecnici, ci concentreremo nel seguito sugli aspetti matematici.

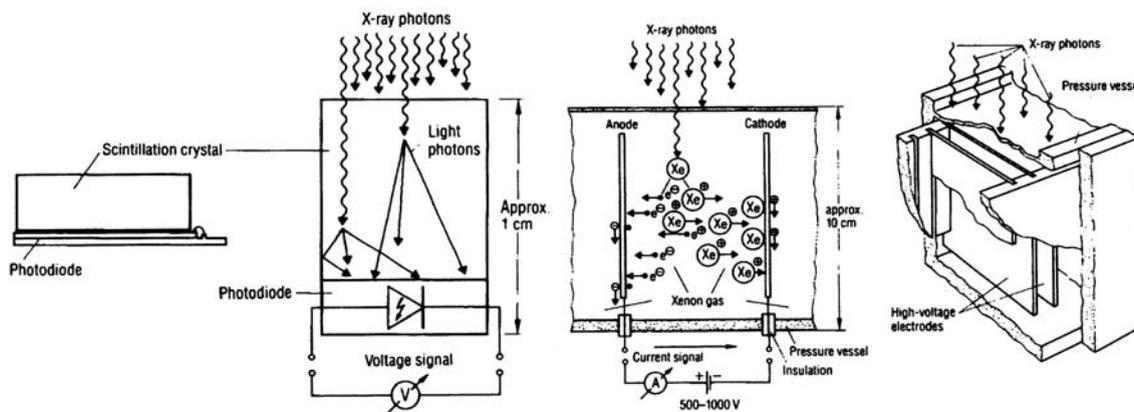


Figura 5.3: Rappresentazione schematica dei due tipi di sistemi di detectors usati con la CT. ([672]).
1. *Scintillation crystal with photo-sensitive semiconductor detector*. 2. *Rare-gas ionization chamber detector*.

5.1.3 Aspetti matematici

L'attenuazione di un raggio-X *monocromatico*, in un corpo *omogeneo* è modellizzata dalla seguente equazione

$$I = I_0 e^{-\alpha L} \quad (5.1)$$

ove I è l'intensità del raggio-X dietro il corpo, I_0 è l'intensità del raggio senza il corpo (intensità della sorgente), L è la lunghezza della traiettoria del raggio-X attraverso il corpo, e α è il *coefficiente di attenuazione lineare* del materiale per l'energia del raggio-X impiegata.⁷

Per corpi non omogenei, come il corpo umano, indicato con $\alpha(\mathbf{x})$, $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ ($n = 2, 3$) il coefficiente di attenuazione lineare nel punto \mathbf{x} , con L la linea lungo la quale si propaga la radiazione, e con I la densità dietro l'oggetto, si ha

$$I = I_0 e^{-\int_L \alpha(\mathbf{x}) d\mathbf{x}} \quad (5.2)$$

Nei casi più semplici, L corrisponde ad una retta, ma più realisticamente potrebbe essere rappresentato da forme geometriche differenti, un cono, una striscia, possibilmente con un fattore peso per tener conto della non omogeneità del detector.⁸

Il *problema matematico* nella tomografia computerizzata a trasmissione consiste nel *determinare la funzione $\alpha(\mathbf{x})$ dalle misurazioni di I in corrispondenza a diversi raggi L* . Si tratta quindi di risolvere un *problema inverso*.

Se L è semplicemente il segmento di retta che congiunge la sorgente \mathbf{x}_0 con il detector \mathbf{x}_1 , dall'equazione (5.2) si ha

$$\log \left(\frac{I}{I_0} \right) = - \int_{\mathbf{x}_0}^{\mathbf{x}_1} \alpha(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad (5.3)$$

ove $d\mathbf{x}$ è la restrizione a L della misura di Lebesgue in \mathbb{R}^n . Il problema è quindi quello di calcolare $\alpha(\mathbf{x})$ per $\mathbf{x} \in \Omega \subset \mathbb{R}^n$, con $\mathbf{x}_0, \mathbf{x}_1$ che variano su sottoinsiemi assegnati della frontiera $\partial\Omega$ del dominio Ω .

Per $n = 2$ l'equazione (5.3) è semplicemente una riparametrizzazione della *trasformata di Radon*. Ricordiamo (cfr. ad esempio [830], [308], [1093]) che l'operatore \mathcal{R} è definito come segue

$$(\mathcal{R}\alpha)(\boldsymbol{\theta}, s) = \int_{\mathbf{x} \cdot \boldsymbol{\theta} = s} \alpha(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad (5.4)$$

ove $\boldsymbol{\theta}$ è un vettore unitario in \mathbb{R}^n , ossia appartiene alla sfera di raggio uno: $\boldsymbol{\theta} \in S^{n-1}$, e $s \in \mathbb{R}$.

Allora, in teoria, α potrebbe essere calcolata attraverso l'*inversa* della trasformata di Radon

$$\alpha = \mathcal{R}^* \mathcal{K}g, \quad g = \mathcal{R}\alpha \quad (5.5)$$

ove \mathcal{R}^* è dato esplicitamente da

$$(\mathcal{R}^*g) = \int_{S^{n-1}} g(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x} \cdot \boldsymbol{\theta}) d\boldsymbol{\theta} \quad (5.6)$$

e l'operatore \mathcal{K} può essere ottenuto mediante la trasformata di Hilbert.

L'algoritmo di retroproiezione filtrata (*filtered backprojection algorithm*), l'algoritmo standard negli scanners CT in commercio, è essenzialmente un'implementazione numerica della formula d'inversione di Radon.

⁷Il coefficiente di attenuazione, definito da $dI = -\alpha I_0 dL$, è usualmente espresso con riferimento all'acqua

$$\alpha(\text{in HU}) = 1000 \frac{\alpha_{\text{materiale}} - \alpha_{\text{acqua}}}{\alpha_{\text{acqua}}}$$

ove HU = Hounsfield unit.

⁸Un'altra semplificazione presente nella formula 5.2 riguarda il fatto che lo spettro dei raggi-X utilizzati non è generalmente monocromatico. Si può tener conto del conseguente effetto 'beam hardening' (differenti attenuazioni di differenti parti dello spettro del raggio-X) introducendo un'opportuna correzione all'integrale di linea.

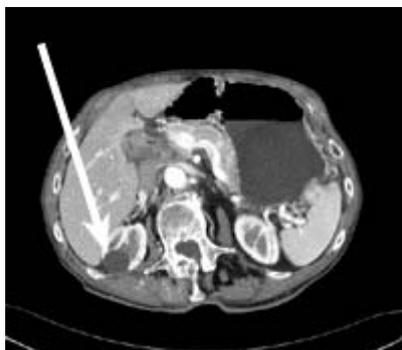


Figura 5.4: Immagine ‘axial CT’ del fegato e dei reni che mostra una ciste benigna (non cancerosa) nel rene destro ([link 22](#)).

Per un’analisi dettagliata dell’algoritmo e per l’estensione al caso $n = 3$ si veda ad esempio [830], [832]. La Figura 5.4 riporta un esempio di immagine ottenuta mediante CT.

Modello in presenza di scatter

Un problema matematico ‘interessante’ si ottiene quando nel modello è inclusa lo *scatter*, ossia la possibilità di dispersione dei raggi-X.

Se indichiamo con $u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$ la *densità* delle particelle nella posizione \mathbf{x} , che viaggiano con velocità 1^9 nella direzione $\boldsymbol{\theta}$, allora si ha la seguente equazione di *trasporto*

$$\boldsymbol{\theta} \cdot \nabla u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) + \alpha(\mathbf{x})u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = \int_{S^{n-1}} \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\theta}')u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}') d\boldsymbol{\theta}' + \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0) \quad (5.7)$$

ove $\eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\theta}')$ è la probabilità che una particella in \mathbf{x} che viaggia in direzione $\boldsymbol{\theta}$ venga deviata (scattered) in direzione $\boldsymbol{\theta}'$, δ è la distribuzione di Dirac che modella una sorgente unitaria. L’equazione (5.7) è soddisfatta in un dominio Ω di \mathbb{R}^n , $n = 2, 3$ e $\mathbf{x}_0 \in \partial\Omega$.

Tenendo conto che non vi sono radiazioni provenienti dall’esterno, si hanno le seguenti condizioni ai limiti

$$u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = 0, \quad \mathbf{x} \in \partial\Omega, \quad \nu(\mathbf{x}) \cdot \boldsymbol{\theta} \leq 0 \quad (5.8)$$

ove $\nu(\mathbf{x})$ è la normale esterna su $\partial\Omega$ in $\mathbf{x} \in \partial\Omega$. L’equazione (5.2) diventa ora

$$I(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_0, \boldsymbol{\theta}) = I_0(\mathbf{x}_1, \boldsymbol{\theta}), \quad \mathbf{x}_1 \in \partial\Omega, \nu(\mathbf{x}_1) \cdot \boldsymbol{\theta} \geq 0 \quad (5.9)$$

Il problema ai limiti (5.7)–(5.8) è un tipico esempio di problema inverso per una equazione a derivate parziali: dalle informazioni sulla soluzione (l’equazione (5.9)) si vuole determinare l’equazione (la funzione α , ma anche la funzione η , in quanto dipendente dall’oggetto e quindi non nota a priori).

Lo studio matematico e numerico del problema precedente è sostanzialmente ancora argomento di ricerca. Per alcuni metodi numerici per scelte particolari di η , si veda ad esempio [39], [119].

⁹E’ sottintesa l’ipotesi che le particelle abbiano tutte la medesima velocità, che per normalizzazione viene posta uguale a 1.

Per quanto riguarda più in generale gli argomenti di ricerca nel settore, riprendiamo da [776] le seguenti indicazioni

- *Increased instantaneous and, even more importantly, sustained x-ray power capabilities in both conventional x-ray tubes and electron beam systems;*
- *New and innovative technologies for the required high-intensity x-ray source, beyond those currently available;*
- *Two-dimensional detector array encompassing a larger solid angle and allowing improved spatial resolution along the scanner axis, including the associated high-throughput data acquisition electronics;*
- *Decrease in image reconstruction times, for example, through higher-performance low-cost processors and the increased use of Fourier domain based reconstruction algorithms;*
- *Mathematical means for utilizing the information contained in scattered photons;*
- *Better and easier-to-use three-dimensional data reduction and visualization techniques;*
- *Detectors that provide information on angle of incidence and high energy resolution, perhaps requiring new ideas from physicists and mathematical scientists.*

Per un approfondimento, si veda ad esempio [629], [1039], [542], [628], [475], [694].

5.2 Tomografia ad emissione: SPECT, PET

Le due principali tecniche di tomografia ad emissione, utilizzate nella medicina nucleare, sono:

- la SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography);
- la PET (Positron Emission Tomography).

Esse consistono, essenzialmente, nell'amministrare al paziente degli specifici radio-farmaci (ad esempio con emissione di raggi gamma o di positroni) e nell'ottenere l'immagine tomografica mediante la ricostruzione della distribuzione spaziale della concentrazione di tali farmaci. In Figura 5.5 è rappresentata una tipica apparecchiatura PET.

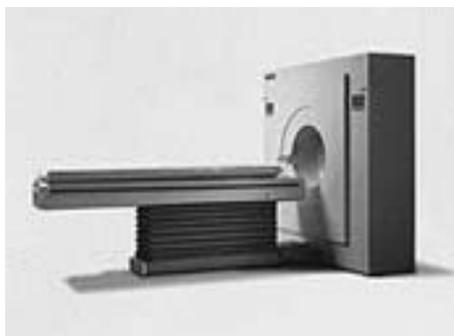


Figura 5.5: Apparecchiatura PET.

Si tratta di tecniche estremamente importanti nella diagnostica. Ci limitiamo a riportare da [776] le seguenti considerazioni riguardanti la PET.

PET imaging begins with the injection of a metabolically active tracer – a biological molecule that carries with it a positron-emitting isotope (for example ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F). Over a few minutes, the isotope accumulates in an area of the body for which the molecule has an affinity. For example, glucose labeled with ^{11}C accumulates in the brain or in tumors, where glucose is used as the primary source of energy. The radioactive nuclei then decay by positron emission.

Research with PET has added immeasurably to our current understanding of flow, oxygen utilization, and the metabolic changes that accompany disease and that change during brain stimulation and cognitive activation. Clinical uses include studies of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, and coronary artery disease affecting heart muscle metabolism and flow. Even more promising with regard to widespread clinical utilization of PET are recent developments showing that PET can be used effectively to locate tumors and metastatic disease in the brain, breast, lung, lower gastrointestinal tract, and other sites. Early evidence also indicates that quantitative studies of tumor metabolism with PET can be used for non-invasive staging of the disease. Compared to other cross-sectional imaging techniques like MRI and CT, PET is distinguished by its immense sensitivity—its ability to quantitatively determine and display tracer concentrations in the nanomolar range.

Rinviando a [776] per una descrizione più dettagliata degli aspetti fisici delle due tecniche, ci limiteremo a considerare brevemente gli aspetti matematici che sono per alcuni aspetti simili a quelli incontrati per la CT, la differenza sostanziale essendo il fatto che la sorgente di radiazione è interna al paziente.

5.2.1 Aspetti matematici

Nella tomografia computerizzata a emissione si determina la distribuzione f di sorgenti irradianti nell'interno di un oggetto mediante la misurazione della radiazione all'esterno dell'oggetto secondo le modalità della tecnica tomografica.

Sia $u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$ la densità delle particelle nel punto \mathbf{x} che viaggiano nella direzione $\boldsymbol{\theta}$ con velocità 1, e sia α la distribuzione dell'attenuazione dell'oggetto. Allora si ha la seguente equazione

$$\boldsymbol{\theta} \cdot \nabla u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) + \alpha(\mathbf{x})u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = f(\mathbf{x}) \quad (5.10)$$

verificata nella regione $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ (che rappresenta l'oggetto) per ogni $\boldsymbol{\theta} \in S^{n-1}$.

Supponendo che non vi siano radiazioni dall'esterno all'interno, si ha la condizione ai limiti

$$u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = 0, \quad \mathbf{x} \in \partial\Omega, \quad \boldsymbol{\nu}(\mathbf{x}) \cdot \boldsymbol{\theta} \leq 0 \quad (5.11)$$

mentre la radiazione dall'interno all'esterno

$$u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = g(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}), \quad \mathbf{x} \in \partial\Omega, \quad \boldsymbol{\nu}(\mathbf{x}) \cdot \boldsymbol{\theta} \geq 0 \quad (5.12)$$

è una quantità misurata (e quindi 'nota').

Le equazioni (5.10)–(5.12) costituiscono un *problema inverso*, nel quale le incognite sono le funzioni α e f e la funzione misurata è la g .

Se si suppone nota la funzione di attenuazione α , il problema può essere riformulato sotto forma della seguente *equazione integrale* nella funzione incognita f

$$g(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = \int_{\mathbf{x}-\infty \cdot \boldsymbol{\theta}}^{\mathbf{x}} \exp \left[- \int_{\mathbf{y}}^{\mathbf{x}} \alpha ds \right] f(\mathbf{y}) d\mathbf{y} \quad (5.13)$$

ove l'integrale esterno è calcolato sul raggio $\mathbf{x} - t\boldsymbol{\theta}$, $0 \leq t < \infty$.

Eccetto casi molto particolari, ad esempio α costante in un dominio noto, non sono disponibili formule esplicite per f , e le tecniche numeriche sviluppate sono considerate 'troppo lente'. La situazione, naturalmente, si complica ulteriormente se si considera l'effetto scatter, che corrisponde ad aggiungere l'integrale scattering dell'equazione (5.7) nell'equazione (5.10).

La descrizione precedente si riferisce più precisamente alla tecnica 'single photon emission CT' (SPECT). Nella 'positron emission tomography' (PET) le sorgenti emettono le particelle a coppie in direzioni opposte, e sono contati solo gli eventi determinati dall'arrivo contemporaneo di due particelle in opposti detectors. L'equazione (5.13) è allora sostituita dalla seguente

$$\begin{aligned} g(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) &= \int_{\mathbf{x}-\infty\cdot\boldsymbol{\theta}}^{\mathbf{x}} \exp \left[- \int_{\mathbf{y}}^{\mathbf{x}} \alpha ds - \int_{\mathbf{x}-\infty\cdot\boldsymbol{\theta}}^{\mathbf{y}} \alpha ds \right] f(\mathbf{y}) d\mathbf{y} \\ &= \exp \left[- \int_{\mathbf{x}-\infty\cdot\boldsymbol{\theta}}^{\mathbf{x}} \alpha ds \right] \int_{\mathbf{x}-\infty\cdot\boldsymbol{\theta}}^{\mathbf{x}} f(\mathbf{y}) d\mathbf{y} \end{aligned}$$

La PET risulta quindi molto simile al caso della trasmissione CT. Se α è noto, si tratta di invertire la trasformata X-ray, e per questo sono disponibili opportune formule di inversione, e corrispondenti implementazioni numeriche, che utilizzano i dati raccolti nella PET.

In realtà, i problemi principali nella CT a emissione sono dovuti principalmente al fatto che la funzione di attenuazione non è in generale nota ed inoltre è necessario tener conto della presenza di rumori (noise) e dello scatter.

Per quanto riguarda il problema dell'attenuazione, la soluzione matematica 'ideale' sarebbe un metodo per determinare simultaneamente f e α dalle equazioni (5.10)–(5.12). In questa direzione sono stati ottenuti risultati interessanti, ma sotto ipotesi 'forti' sulla α (si veda, ad esempio [831], [149]). Un metodo, utile dal punto di vista clinico, per determinare α rimane un problema sostanzialmente aperto.

Essendo gli effetti 'noise' e 'scatter' fenomeni di natura stocastica, accanto ai modelli che usano le equazioni integrali, sono stati introdotti modelli stocastici, basati su una completa discretizzazione. La regione interessata alla ricostruzione è suddivisa in m voxels (che sono messi in corrispondenza ai pixels dell'immagine). Il numero degli eventi nel voxel j è una variabile casuale con distribuzione di Poisson ϕ_j il cui valore atteso $f_j = E(\phi_j)$ è una misura dell'attività nel voxel j .

Il vettore $\mathbf{f} = [f_1, \dots, f_n]$ è la quantità cercata. Il vettore $\mathbf{g} = [g_1, \dots, g_n]$ delle misurazioni è considerato una realizzazione della variabile casuale $\boldsymbol{\gamma} = [\gamma_1, \dots, \gamma_n]$, ove γ_i è il numero degli eventi rilevati nel detector i .

Il modello è allora determinato dalla matrice $\mathbf{A} = [a_{ij}]$ i cui elementi a_{ij} sono definiti come la probabilità che l'evento nel voxel j sia rilevato nel detector i .

Normalizzando gli elementi a_{ij} in modo che $\sum_{j=1}^m a_{ij} = 1$, si ha

$$\mathbf{A}\mathbf{f} = E(\boldsymbol{\gamma})$$

Il vettore \mathbf{f} può essere determinato a partire da \mathbf{g} mediante il metodo della massima verosimiglianza (*maximum likelihood method*). Un'implementazione numerica è data dall'algoritmo EM (expectation maximization), che nella forma di base corrisponde alla seguente iterazione

$$\mathbf{f}^{k+1} = \mathbf{f}^k \mathbf{A}^* \frac{\mathbf{g}}{\mathbf{A}\mathbf{f}^k}, \quad k = 0, 1, \dots$$

ove \mathbf{A}^* è l'aggiunta della matrice \mathbf{A} e le operazioni di divisione e di moltiplicazione sono intese componente per componente, ossia esplicitamente

$$f_i^{k+1} = \sum_j g_j \frac{f_i^k}{\sum_r f_r^k a_{rj}}, \quad k = 0, 1, \dots$$

per $i = 1, 2, \dots, n$.

Per uno studio più dettagliato dell'algoritmo e per una più ampia panoramica dei problemi e dei metodi utilizzati rinviamo al rapporto [776], dal quale, come conclusione, riportiamo le seguenti indicazioni di aree di ricerca decisive per potenziare le applicazioni e l'interesse clinico della tecnica PET.

- *Mathematical techniques to take advantage of improved detector technologies, such as the possible inclusion of time-of-flight information into the reconstruction process;*
- *Fast three-dimensional reconstruction algorithms, in particular for fast dynamic or whole-body studies;*
- *Fast and quantitatively correct iterative reconstruction algorithms for two- and three-dimensional reconstructions;*
- *Fast real-time sorting electronics for data acquisition, and efficient data storage and handling capabilities for the vast amount of projection data in three-dimensional and whole-body studies.*

5.3 Risonanza magnetica

La tecnologia di immagini basata sul fenomeno fisico della risonanza magnetica, indicata brevemente come MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) o anche NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*), ha avuto negli ultimi anni una straordinaria evoluzione, grazie senz'altro allo sviluppo dei sistemi di hardware (radio-frequency (RF), high-temperature superconductors (HTSs)), ma grazie anche ai contributi della matematica.¹⁰

¹⁰Breve storia della tecnica MRI: “*Felix Bloch and Edward Purcell, both of whom were awarded the Nobel Prize in 1952, discovered the magnetic resonance phenomenon independently in 1946. In the period between 1950 and 1970, NMR was developed and used for chemical and physical molecular analysis. In 1971 Raymond Damadian showed that the nuclear magnetic relaxation times of tissues and tumors differed, thus motivating scientists to consider magnetic resonance for the detection of disease. In 1973 the x-ray-based computerized tomography (CT) was introduced by Hounsfield. This date is important to the MRI timeline because it showed hospitals were willing to spend large amounts of money for medical imaging hardware. Magnetic resonance imaging was first demonstrated on small test tube samples that same year by Paul Lauterbur. He used a back projection technique similar to that used in CT. In 1975 Richard Ernst proposed magnetic resonance imaging using phase and frequency encoding, and the Fourier Transform. This technique is the basis of current MRI techniques. A few years later, in 1977, Raymond Damadian demonstrated MRI of the whole body. In this same year, Peter Mansfield developed the echo-planar imaging (EPI) technique. This technique will be developed in later years to produce images at video rates (30 ms / image). Edelstein and coworkers demonstrated imaging of the body using Ernst's technique in 1980. A single image could be acquired in approximately five minutes by this technique. By 1986, the imaging time was reduced to about five seconds, without sacrificing too much image quality. The same year people were developing the NMR microscope, which allowed approximately 10 mm resolution on approximately one cm samples. In 1987 echo-planar imaging was used to perform real-time movie imaging of a single cardiac cycle. In this same year Charles Dumoulin was perfecting magnetic resonance angiography (MRA), which allowed imaging of flowing blood without the use of contrast agents. In 1991, Richard Ernst was rewarded for his achievements in pulsed Fourier Transform NMR and MRI with the Nobel Prize in Chemistry. In 1993 functional MRI (fMRI) was developed. This technique allows the mapping*

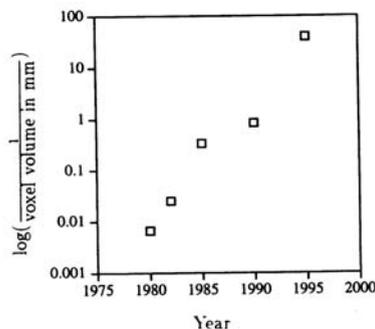


Figura 5.6: Evoluzione nella capacità di risoluzione nelle immagini funzionali MR del cervello. [776]

In Figura 5.6 è rappresentato il miglioramento nella capacità di risoluzione, espressa come reciproco del volume di voxel di immagine, negli ultimi decenni. I dati si riferiscono a immagini funzionali del cervello. Il cervello, insieme al flusso sanguigno, rappresenta un campo di applicazione particolarmente interessante per la tecnologia MRI. Come semplice illustrazione, in Figura 5.7 è riportata un'immagine MRI relativa alla testa e alla colonna cervicale.

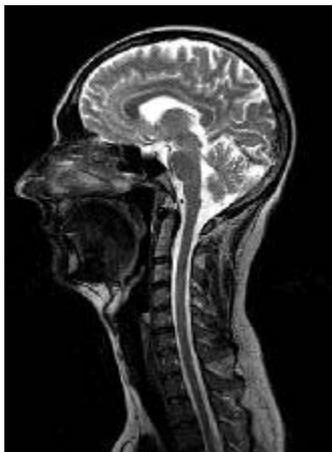


Figura 5.7: Immagine della testa ottenuta mediante risonanza magnetica (MRI)([link 22](#)).

Le immagini MR sono ottenute mettendo il paziente o l'area di interesse entro un campo magnetico, di grande potenza, altamente uniforme e statico. I protoni magnetizzati (nuclei di idrogeno) entro il paziente si allineano in tale campo come piccoli magneti. Si utilizzano allora impulsi di radiofrequenza (RF, radiofrequency pulses) per creare un campo magnetico

of the function of the various regions of the human brain. Six years earlier many clinicians thought echo-planar imaging's primary applications was to be in real-time cardiac imaging. The development of fMRI opened up a new application for EPI in mapping the regions of the brain responsible for thought and motor control. In 1994, researchers at the State University of New York at Stony Brook and Princeton University demonstrated the imaging of hyperpolarized ^{129}Xe gas for respiration studies. MRI is clearly a young, but growing science", cfr. [link 23](#).

oscillante perpendicolare al campo principale, dal quale i nuclei assorbono energia e si spostano dall'allineamento relativo al campo statico, in uno stato di eccitazione.

Quando gli impulsi RF sono fermati, i protoni di idrogeno incominciano a ritornare lentamente (relativamente parlando) al loro allineamento naturale entro il campo magnetico e rilasciano il loro 'eccesso' di energia accumulato. Di conseguenza essi emettono un segnale che il 'receiver coil' capta e manda al sistema di calcolo (cfr. Figura 5.8). Quello che il sistema riceve è il dato matematico che è convertito attraverso l'uso della trasformata di Fourier in una immagine: l'immagine MRI.

Le immagini basate su differenti caratteristiche del tessuto possono essere ottenute variando il numero e la sequenza dei campi RF in modo da trarre vantaggio delle proprietà magnetiche di rilassamento (relaxation) dei tessuti.

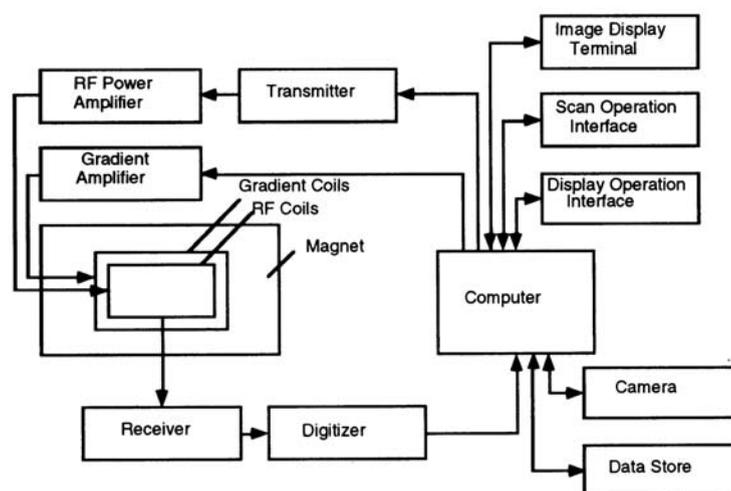


Figura 5.8: Schema di un tipico sistema MRI.

Le immagini ottenute mediante la risonanza magnetica differiscono da quelle prodotte mediante raggi-X: quest'ultime sono associate all'assorbimento di energia a raggi-X, mentre le immagini MR sono basate sulla densità dei protoni e sulla loro dinamica di rilassamento. Tali proprietà variano a seconda del tessuto in esame e riflettono le loro proprietà chimiche e fisiche.¹¹ In sostanza, la tecnica MRI può essere riassunta in questo modo: essa altera il campo

¹¹Ad esempio, il sangue 'blue' (deoxygenated hemoglobin) è più paramagnetico del sangue 'red' (oxygenated hemoglobin), sicché il segnale MR risulta più forte per il sangue blue. Questa proprietà del sangue è alla base dell'utilizzo della tecnica MRI per studiare la *dinamica* del cervello. In effetti, dal momento che il sangue che lascia le regioni attive del cervello contiene relativamente più ossigeno e interferisce meno con il campo magnetico locale, il segnale MR mostra, in vicinanza alle regioni attive, un apparente guadagno. Confrontando, allora, le immagini MR prese successivamente a brevi intervalli di tempo mentre viene attivata una funzione del cervello (ad esempio, la memoria), è possibile identificare l'area attiva.

E' da sottolineare il fatto che alla base dello studio della funzionalità del cervello mediante fMRI vi è il *confronto* delle immagini, piuttosto che lo studio di una singola immagine. In pratica, le immagini son confrontate determinando i voxels che sono 'significativi', ossia quelli che cambiano rispetto ad una determinata tolleranza. Un problema importante, per la cui soluzione la matematica (in particolare la statistica) può giocare un ruolo

magnetico locale nel tessuto in esame; i tessuti rispondono in maniera differente a tale alterazione, dando segnali differenti. Tali segnali vengono trasformati in immagini che permettono di visualizzare eventuali anomalie (processi patologici) presenti nei tessuti.

Rinviando a [776], e alla bibliografia ivi segnalata, per un approfondimento (come utile introduzione si veda **link 23** e per un continuo aggiornamento la rivista [751]), esamineremo ora brevemente gli aspetti matematici.

5.3.1 Aspetti matematici

La magnetizzazione $\mathbf{M}(\mathbf{x}, t)$ (t tempo, $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3$) causata da un campo magnetico $\mathbf{H}(\mathbf{x}, t)$ è descritta dalla seguente equazione fenomenologica (detta *equazione di Bloch*)

$$\frac{\partial \mathbf{M}}{\partial t} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{H} - \frac{1}{T_2}(M_1 \mathbf{e}_1 + M_2 \mathbf{e}_2) - \frac{1}{T_1}(M_3 - M_0) \mathbf{e}_3 \quad (5.14)$$

ove M_i sono le componenti di \mathbf{M} , \mathbf{e}_i i vettori unitari $i = 1, 2, 3$, γ la ‘gyromagnetic ratio’, M_0 la magnetizzazione locale e T_1, T_2 i tempi di rilassamento (relaxation times).

Il significato di T_1, T_2 e \mathbf{M}_0 è chiarito se l’equazione (5.14) è risolta per il campo statico $\mathbf{H} = H_0 \mathbf{e}_3$ e con i valori iniziali $\mathbf{M}(\mathbf{x}, 0) = \mathbf{M}^0(\mathbf{x})$. In questo caso si ha

$$\begin{aligned} M_1(\mathbf{x}, t) &= e^{-t/T_2} (M_1^0 \cos(\omega_0 t) + M_2^0 \sin(\omega_0 t)) \\ M_2(\mathbf{x}, t) &= e^{-t/T_2} (-M_1^0 \sin(\omega_0 t) + M_2^0 \cos(\omega_0 t)) \\ M_3(\mathbf{x}, t) &= e^{-t/T_1} M_3^0 + (1 - e^{-t/T_1}) M_0 \end{aligned}$$

ove $\omega_0 = \gamma H_0$ è detta *frequenza di Larmor*.

Dalla soluzione precedente si vede che la magnetizzazione ruota nel piano (x_1, x_2) con la frequenza ω_0 e ritorna alla condizione $(0, 0, M_0)$ con velocità controllata da T_2 nel piano (x_1, x_2) e da T_1 nella direzione x_3 .

L’idea della MRI è allora quella di far variare, in maniera controllata, il campo magnetico \mathbf{H} e di ricavare dalla ‘osservazione’ di \mathbf{M} l’immagine di M_0 (insieme ai tempi di rilassamento $T_1(\mathbf{x}), T_2(\mathbf{x})$).

Più precisamente, in uno scanner MRI si genera un campo della forma

$$\mathbf{H}(\mathbf{x}, t) = (H_0 + \mathbf{G}(t) \cdot \mathbf{x}) \mathbf{e}_3 + H_1(t) (\cos(\omega_0 t) \mathbf{e}_1 + \sin(\omega_0 t) \mathbf{e}_2)$$

ove \mathbf{G} e H_1 sono sotto controllo. Nel linguaggio della MRI, $H_0 \mathbf{e}_3$ è lo *static field*, \mathbf{G} il *gradient* e H_1 il *radio-frequency (RF) field*.

L’input (\mathbf{G}, H_1) produce nel *detecting system* l’output signal

$$\mathbf{S}(t) = -\frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}^3} \mathbf{M}(\mathbf{x}, t) B(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad (5.15)$$

ove B è una caratteristica del detecting system.

In generale non è possibile risolvere l’equazione (5.14) in forma analitica, ossia esprimere la soluzione \mathbf{M} in termini di M_0 e di $T_1(\mathbf{x}), T_2(\mathbf{x})$. In pratica si utilizzano delle approssimazioni corrispondenti a particolari scelte di H_1 .

fondamentale, è la ricerca di un opportuno ‘compromesso’ tra due esigenze, apparentemente opposte: la qualità di ogni singola immagine e la rapidità di raccolta della successione di immagini.

Rinviando ad esempio a [776] per maggiori particolari, ricordiamo come illustrazione una di tali approssimazioni.

Si suppone $H_1(t)$ costante in un intervallo $[0, \tau]$ con $\gamma \int_0^\tau H_1 dt = \frac{\pi}{2}$ (*short $\frac{\pi}{2}$ pulse*). In questo caso si ha

$$\mathbf{S}(t) = (2\pi)^{3/2} \hat{M}_0(\gamma(t - \tau)\mathbf{G})$$

ove \hat{M}_0 è la trasformata di Fourier tridimensionale di M_0

A questo punto si può procedere in differenti modi. Ad esempio si può usare l'equazione precedente per determinare la trasformata di Fourier tridimensionale \hat{M}_0 di M_0 e calcolare M_0 mediante la trasformata inversa di Fourier tridimensionale. Questo richiede di conoscere \hat{M}_0 su una griglia cartesiana, che può essere ottenuta mediante una scelta opportuna dei gradienti o per interpolazione.

Alternativamente, si può calcolare la trasformata tridimensionale di Radon (mediante il 'central slice theorem') $\mathcal{R}M_0$ di M_0 mediante una serie di trasformate di Fourier in una dimensione. M_0 è poi ottenuta invertendo la trasformata di Radon tridimensionale.

Tra i numerosi problemi aperti e le opportunità di ricerca relativi alla tecnica MRI riprendiamo da [776] i seguenti

- *Wavelets, for modifying both how data are collected and how reconstruction is performed;*
- *Constraint reconstruction, i.e. reconstruction of a function from transmission or emission CT or MRI data with side conditions such as nonnegativity. There are applications to limited-angle CT and to MRI scans with insufficient sampling;*
- *Reconstruction of a function from irregularly spaced samples of its Fourier transform, which has applications to CT and MRI;*
- *Reconstruction of a function in \mathbb{R}^3 from integrals over almost-planar surfaces. There are applications to MRI data collected with imperfect magnets.*

5.4 Tomografia ottica (MOI)

L'uso dei raggi laser per ottenere informazioni cliniche ha avuto negli ultimi anni un notevole sviluppo. Le aree di interesse principale sono la spettroscopia dei tessuti (per stabilire la presenza e se possibile la concentrazione di quantità di interesse) e l'acquisizione di immagini di tali sostanze.

Per indicare la tecnica viene anche utilizzato il termine 'laser optical tomography', in quanto i dati sono raccolti applicando (cfr. per una rappresentazione schematica Figura 5.9) una sorgente laser in una o più posizioni intorno al corpo di interesse e rilevando la luce emessa in una o più posizioni per determinare certe caratteristiche del mezzo attraversato dal fascio di luce.

La luce, nel range vicino agli infrarossi (lunghezza d'onda da 700 a 1200 nm), penetra il tessuto e interagisce con esso in maniera complicata; gli effetti predominanti sono l'assorbimento (absorption) e la dispersione (scattering). Molte delle sostanze di interesse, come l'emoglobina e i citocromi, hanno caratteristiche di assorbimento che dipendono dal fatto che la molecola è in uno stato 'oxidized' o 'reduced'. Altre sostanze di grande importanza, come la NAD/NADH ('nicotinamide adenosine diphosphate), rivelano proprietà di fluorescenza che permettono il loro rilevamento dopo l'eccitazione mediante luce. Dal momento che tali sostanze giocano un

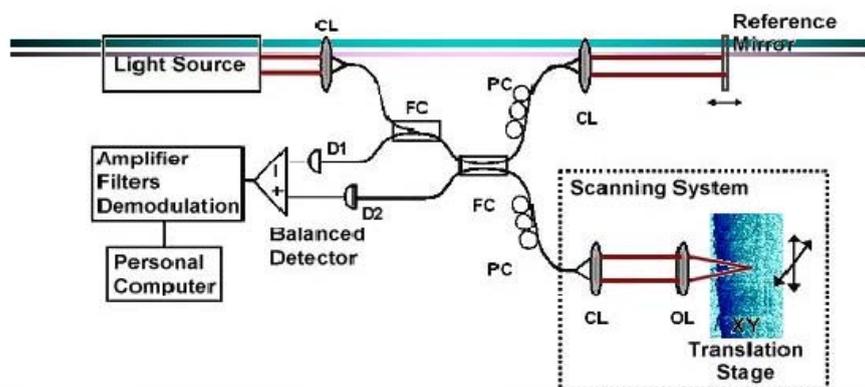


Figura 5.9: Rappresentazione schematica di un OPTC.

ruolo cruciale nei processi metabolici a livello cellulare, la possibilità di discriminarle attraverso delle misurazioni indirette dovrebbe avere implicazioni importanti nel campo medico.

Una delle prime applicazioni della tecnica ottica è stato il cosiddetto 'oximeter', introdotto nel 1930 per rilevare la quantità di ossigeno nel sangue misurando il rapporto della luce assorbita a due differenti lunghezze d'onda. Un decisivo contributo a tale tecnica, negli anni '70, è stato dato dall'introduzione dei microprocessori e dei diodi 'light-emitting' che hanno permesso l'uso di un numero maggiore di lunghezze d'onda e l'eliminazione di effetti di sottofondo (background).

Sulle possibili applicazioni della tecnica di tomografia ottica, riportiamo da [776] le seguenti considerazioni.

The purpose of any medical imaging technology is to help the clinician reach a decision. This decision is based on both an assessment of the tissue structure and knowledge about the functioning state of the tissue. There is wide consensus that the emerging technology of optical tomography could be useful in providing both kinds of information. In neonatal imaging, optical tomography has been used to assess tissue structure in ongoing trials to monitor the location and onset of hemorrhage (using both time-resolved and continuous-beam systems); in efforts to monitor strokes, it has been used to gain knowledge about functioning tissue, a task that does not require the high spatial image resolution needed for hemorrhage detection. Developers of optical technology must maintain a clear understanding of which of these kinds of information is the goal of their particular application.

Come illustrazione, in Figura 5.10 è riportato un confronto tra un'immagine ottenuta con la OT con l'immagine ottenuta con la tecnica degli ultrasuoni.

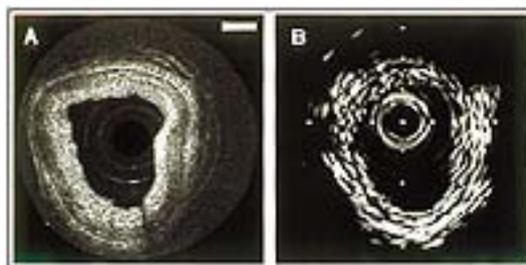


Figura 5.10: L'immagine ottenuta mediante OT (Optical Tomography) (a sinistra) dell'arteria coronarica nell'uomo fornisce una risoluzione migliore dell'immagine ottenuta mediante la tecnica degli ultrasuoni. ([422])

5.4.1 Aspetti matematici

Il processo di illuminazione di un corpo mediante laser ('near-infrared') può essere descritto dalla seguente *equazione di trasporto*

$$\frac{\partial u}{\partial t}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, t) + \boldsymbol{\theta} \cdot \nabla u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, t) + a(\mathbf{x})u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, t) = b(\mathbf{x}) \int_{S^{n-1}} \eta(\boldsymbol{\theta} \cdot \boldsymbol{\theta}') u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}', t) d\boldsymbol{\theta}' + f(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, t) \quad (5.16)$$

ove $u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, t)$ è la densità dei fotoni nel punto $\mathbf{x} \in \Omega$ che si muovono lungo la direzione $\boldsymbol{\theta} \in S^{n-1}$ al tempo t , $a(\mathbf{x})$ e $b(\mathbf{x})$ sono i *parametri* del tessuto che si vogliono conoscere. Nel caso più semplice il nucleo di scattering η è supposto noto.

Il termine sorgente $f(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, t)$ è controllato dallo sperimentatore.

Se si aggiungono le seguenti condizioni iniziali e ai limiti

$$\begin{aligned} u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, 0) &= 0 && \text{in } \Omega \times S^{n-1} \\ u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, t) &= 0 && \text{su } \partial\Omega \times S^{n-1} \times \mathbb{R}, \quad \boldsymbol{\nu}(\mathbf{x}) \cdot \boldsymbol{\theta} \leq 0 \end{aligned} \quad (5.17)$$

è possibile mostrare che in ipotesi opportune su a , b , η e Ω , il problema (5.16)–(5.17) ha una ed una sola soluzione in un opportuno spazio funzionale.

Si pone allora il *problema inverso*: supposta nota la radiazione all'esterno

$$g(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, t) = u(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, t) \quad \text{su } \partial\Omega \times S^{n-1} \times \mathbb{R}, \quad \boldsymbol{\nu}(\mathbf{x}) \cdot \boldsymbol{\theta} \geq 0 \quad (5.18)$$

determinare le quantità a e b .

E' da sottolineare che la 'light tomography' è essenzialmente un fenomeno di assorbimento e di scattering; in altre parole, a differenza del caso analogo considerato in precedenza per la CT a raggi-X, l'integrale scattering nell'equazione (5.16) non può essere trattato come una 'perturbazione', ma è un termine essenziale. Ne deriva che i metodi analitici e numerici sono sostanzialmente differenti da quelli considerati in altri tipi di tomografia.

In effetti la teoria matematica e l'analisi numerica del problema inverso (5.16)–(5.18) è un problema sostanzialmente *aperto* (per risultati parziali si veda [39], [986]). In particolare, sembra completamente aperto il problema importante della stabilità. I metodi numerici noti sono

del tipo Newton, applicati sia direttamente all'equazione di trasporto che alla cosiddetta 'diffusion approximation' (cfr. [47]), consistente nell'approssimazione dell'equazione di trasporto mediante un'equazione parabolica. Approssimazioni di ordine elevato dell'equazione iperbolica sono stati introdotti in [482].

Un altro approccio al problema è costituito dai modelli discreti stocastici. Per avere un'idea, consideriamo un modello semplice bidimensionale.

L'oggetto viene rappresentato da una griglia rettangolare di pixels indicati con gli indici i, j con $a \leq i \leq b$ e $c \leq j \leq d$. Per ogni pixel si definiscono le quantità: $f_{ij}, b_{ij}, r_{ij}, l_{ij}$ che indicano la probabilità di avere una transizione dal pixel (rispettivamente) in avanti, indietro, a destra e a sinistra. Per ogni coppia di pixel di frontiera (i, j) e (i', j') sia $P_{ij'j'}$ la probabilità che una particella che entra nell'oggetto al pixel (i, j) lasci l'oggetto al pixel (i', j') . Il problema consiste nel determinare le quantità $f_{ij}, b_{ij}, r_{ij}, l_{ij}$ dai valori di $P_{ij'j'}$ per tutti i pixels di frontiera. 'Sperimentalmente' la soluzione sembra possibile, ma l'algoritmo rivela un alto grado di instabilità.

5.5 Altre tecniche

Le tecniche esaminate nei paragrafi precedenti esemplificano solo in parte l'evoluzione della ricerca nell'ambito delle immagini in campo biomedico. In effetti rimarrebbero da analizzare altre importanti tecniche, quali ad esempio la *electrical source imaging* (ESI), la *electrical impedance tomography* (EIT), la *magnetic source imaging* (MSI), e la tecnica basata sugli ultrasuoni (*ultrasonics*).

Per ragioni di brevità ci limiteremo a riportare da [776] una loro breve caratterizzazione, rinviando a tale rapporto per un approfondimento della parte tecnologica e del supporto matematico, che ha in comune con le tecniche considerate in precedenza la necessità di risolvere problemi inversi.

Ultrasonics *An ultrasonic pressure pulse about a microsecond long is launched into the tissue by a transducer consisting of an array of individually pulsed piezoelectric elements. This pulse is reflected from the various scatterers and reflectors within the tissue under investigation. The scattered pressure wave is detected by the transducer array and focused using electronic beam forming. The resulting signals are used to make an image that correlates to the scatterers and reflectors within the region from which the pressure pulse signal was reflected.*

... The combination of ultrasound imaging with therapeutics such as hyperthermia or drug injections, or with ultrasound ablation, is developing quickly. Intravascular and intracavitary imaging methods for both imaging and therapeutics are being investigated at a fast pace in both commercial development and basic research laboratories.

... Technical advances in ultrasound supported by mathematics include computed tomography (inverse scattering), scatterer number density calculations (statistics), wave elastic tissue interaction (viscoelasticity) and wave equation modeling of ultrasound in viscoelastic materials such a tissue.

... Mathematics and physics have greatly influenced the development of ultrasonic imaging, and many challenging problems from physics and the mathematical sciences remain to be solved.

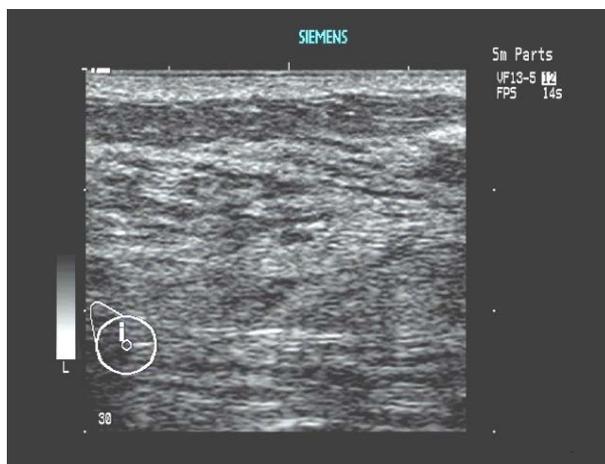


Figura 5.11: L'immagine ottenuta mediante la tecnica degli ultrasuoni mostra la differenziazione di un tessuto ghiandolare normale. ([link 22](#))

Come esemplificazione, in Figura 5.11 è riportata un'immagine ottenuta con la tecnica, mentre un'idea della matematica richiesta è fornita dal seguente modello. Si considera la seguente equazione (equazione delle onde, wave equation)

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = c^2 \Delta u$$

in \mathbb{R}^3 , con c (la velocità di propagazione dell'onda) posta uguale a 1 all'esterno dell'oggetto da esaminare. Se \mathbf{x}_0 è una sorgente all'esterno dell'oggetto, si considerano le seguenti condizioni iniziali

$$u(\mathbf{x}, 0) = 0, \quad \frac{\partial u}{\partial t}(\mathbf{x}, 0) = \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0)$$

Il problema (inverso) consiste nel determinare c all'interno dell'oggetto dalla conoscenza di

$$g(\mathbf{x}_0, \mathbf{x}_1, t) = u(\mathbf{x}_1, t), \quad t > 0$$

per varie sources \mathbf{x}_0 e receivers \mathbf{x}_1 all'esterno dell'oggetto. In una dimensione il problema può essere risolto, in maniera stabile, mediante il metodo di Gelfand-Levitan (cfr. [170]), ma l'estensione del metodo a due e tre dimensioni è sostanzialmente un problema aperto.

Electric Source Imaging (ESI) *Is an emerging technique for reconstructing brain or cardiac electrical activity from electrical potential measured away from the brain or heart. The concept of ESI is to improve on electroencephalography (EEG) or electrocardiography (ECG) by determining the locations of sources of current in the body from measurements of voltages. ESI could improve diagnoses and guide therapy related to epilepsy and heart conduction abnormalities through its capability for monitoring the effects of drugs or for locating an electrical abnormality that is to be removed.*

Differences in potential within the brain, heart, and other tissues reflect the segregation of electrical charges at certain locations within these three-dimensional conductors as nerves

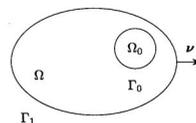
are excited, causing cell membrane potential to change. While the potential measured at some distance from an electrical charge generally decreases with increasing distance, the situation is more complex within the body; generators of the EEG, for example, are not simple point-like charge accumulation but rather are dipole-like layers. Moreover, these layers are convoluted and enmeshed in a volume conductor with spatially heterogeneous conductivity. The particular geometry and orientation of these layers determines the potential distribution within or at the surface of the three-dimensional body.

... The traditional ECG and VCG (vectorcardiography) employ a small number of electrodes (6 or 12) to measure potential from the body surface, and the patterns of electrical activity cannot give the information required for characterizing the electrical activity of the heart. Non-invasive electrocardiography requires simultaneous recordings of electrical potential from 100 to 250 torso sites in order to map the body surface potential. These body surface potential maps (BSPMs) reflect the regional time course of electrical activity of the heart, information that is important for clinical treatment. The computer-controlled data acquisition system permits simultaneous recording from all sites every millisecond throughout the cardiac cycle.

Body surface potential distribution is a very low resolution projection of cardiac electrical activity, and details of regional electrical activity in the heart cannot be determined merely from visual inspection of the BSPMs. A mathematical method of reconstructing endocardial potentials is greatly needed.

In maniera schematica, dal punto di vista matematico il problema relativo alla tecnica ESI consiste nel trovare il potenziale elettrico u generato da sorgenti elettriche all'interno al corpo (ad esempio nel cuore) su una superficie Γ_0 ('epicardio') vicina alle sorgenti a partire dal potenziale sulla superficie Γ_1 del corpo Ω . Si ha quindi

$$\begin{aligned} \Delta u &= 0 && \text{tra } \Gamma_0 \text{ e } \Gamma_1 \\ \frac{\partial u}{\partial \nu} &= 0 && \text{su } \Gamma_1 \end{aligned}$$



ove ν è la derivata normale esterna su Γ_1 (posta uguale a zero in quanto il 'torso' è nell'aria, un mezzo che non conduce corrente. Il problema (inverso) è il 'calcolo' di u su Γ_0 dai valori (osservati) di u su una parte di Γ_1 .

Si tratta di risolvere un problema di Cauchy per l'operatore di Laplace. Anche se è possibile dimostrare l'esistenza ed unicità della soluzione (in un opportuno spazio funzionale), il problema è *mal posto*, nel senso che piccole perturbazioni nei dati (noise) risultano in errori non limitati nella soluzione (in altre parole viene a mancare la dipendenza continua della soluzione dai dati). Questa proprietà implica che una soluzione diretta del problema inverso non è possibile in quanto i dati non possono essere ottenuti senza un certo grado di noise. Grandi deviazioni dalla soluzione attuale possono risultare dalla imprecisione delle misurazioni dei dati, dalla conoscenza incompleta del potenziale sopra la superficie del corpo e la descrizione approssimata del 'torso'.

La 'mal posizione' del problema dell'elettrocardiografia inversa è una caratteristica condivisa anche dalla maggior parte dei problemi inversi considerati in precedenza. In seguito verrà fatta un'analisi generale di questa questione con proposte di idee (in particolare la tecnica di inversione di Tikhonov) per una loro opportuna soluzione numerica.

Ricordiamo che un'idea basata sulla teoria dei controlli, è stata considerata nel Capitolo 4.

Electrical Impedance Tomography (EIT) *Electrical impedance tomography uses low-frequency electrical current to probe a body; the method is sensitive to changes in electrical conductivity. By injecting known amounts of current and measuring the resulting electrical potential field at points on the boundary of the body, it is possible to ‘invert’ such data to determine the conductivity or resistivity of the region of the body probed by the currents. This method can also be used in principle to image changes in dielectric constant at higher frequencies, which is why the method is often called ‘impedance’ tomography rather than ‘conductivity’ or ‘resistivity’ tomography. However, the aspect of the method that is most fully developed to date is the imaging of conductivity/resistivity. While EIT methods have not yet gained a significant foothold in the medical imaging community, they have been shown to work well in both geophysical and industrial settings and, therefore, it is possible that future medical imaging applications may follow rather rapidly from the advances made for other applications..*

Dal punto di vista matematico il problema consiste nella determinazione della ‘electrical impedance’ σ di un oggetto Ω . Vengono applicati dei voltaggi mediante elettrodi su $\partial\Omega$ e si misurano in questi elettrodi le correnti risultanti. Indicato con u il potenziale in Ω , si ha il problema

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (\sigma \nabla u) &= 0 && \text{in } \Omega \\ u = g, \quad \sigma \frac{\partial u}{\partial \nu} &= f && \text{su } \partial\Omega \end{aligned} \tag{5.19}$$

Dalla conoscenza di un certo numero di coppie ‘voltage-current’ (g, f) su $\partial\Omega$ si tratta di determinare σ dalle equazioni (5.19).

Si tratta ancora una volta di un problema non lineare e estremamente mal posto: piccoli errori nelle misurazioni possono comportare decisive variazioni nelle proprietà interne nel corpo.

Magnetic Source Imaging (MSI) *Ion currents arising in the neurons of the heart and the brain produce magnetic fields outside the body that can be measured by arrays of SQUID (superconducting quantum interference device) detectors placed near the chest or head; the recording of these magnetic fields is known as magnetocardiography (MCG) or magnetoencephalography (MEG). Magnetic source imaging (MSI) is the reconstruction of the current sources in the heart or brain from these recorded magnetic fields. These fields result from the synchronous activity of tens or hundreds of thousands of neurons.*

Both magnetic source imaging, and electrical source imaging (ESI) seek to determine the location, orientation, and magnitude of current sources within the body. The magnetic field at the surface is most strongly determined by current sources directed parallel to the surface, but the electrical potentials are determined by current sources directed perpendicular to the surface.

... An advantage of MSI over ESI is that all body tissues are magnetically transparent and the magnetic fields propagate to the surface without distortion. A disadvantage of MSI is that the need for cryogenic and a magnetically shielded room makes the procedure cumbersome with the present technology.

... Biomagnetism offers a tool to study processes where electrical function is important. Promising results have been obtained in the fields of cardiology and epilepsy. ... A potential use in neuroscience is the spatial and temporal study of functional processing areas in the brain in response to auditory, visual, and somatosensory stimuli.

... A major strength of MSI is that it can resolve events separated by milliseconds, whereas other methods such as functional magnetic resonance imaging (fMRI), magnetic resonance spectroscopy (MRS), positron emission tomography (PET), and single photon emission computed tomography (SPECT) have time resolution of seconds to many minutes, depending on the information sought. A weakness of MSI is that any magnetic field distribution on the surface of the head can be explained by an infinite number of current distributions inside the head. Thus, a successful source analysis is dependent on the availability of additional information suitable for constraining the inverse problem to be solved.

Dal punto di vista matematico si vogliono calcolare le correnti elettriche all'interno del corpo partendo dalle misurazioni del campo magnetico indotto al di fuori del corpo. Il campo elettrico \mathbf{J} all'interno del corpo Ω può essere messo in relazione con il campo magnetico \mathbf{B} mediante la seguente legge di Biot-Savart

$$\mathbf{B}(\mathbf{x}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_{\Omega} \mathbf{J}(\mathbf{y}) \times \frac{\mathbf{x} - \mathbf{y}}{|\mathbf{x} - \mathbf{y}|^3} d\mathbf{y} \quad (5.20)$$

ove $\mathbf{J} = \mathbf{J}^i + \sigma\mathbf{E}$ con \mathbf{J}^i la 'impressed source current' e $\sigma\mathbf{E}$ la 'ohmic current'. In generale la relazione tra \mathbf{J}^i e $\sigma\mathbf{E}$ è non lineare e complicata.

In definitiva, il modello matematico consiste nella risoluzione di un'equazione integrale, con i soliti problemi legati alla possibile non unicità della soluzione e alla possibile instabilità.

5.6 Problema inverso

Come si è visto in precedenza, la maggior parte dei problemi matematici collegati con le tecniche di immagini biomediche sono *problemi inversi*. Tali problemi possono essere descritti, formalmente, nel seguente modo.¹²

Sia $L(a)$ un operatore dipendente dal parametro a . Si assume che l'equazione

$$L(a)u = f \quad (5.21)$$

sia risolubile per ogni f . L'equazione (5.21) è chiamato il *problema diretto* (forward problem). Si assume poi che sia dato un 'operatore di osservazione' B e si suppone che

$$Bu = g \quad (5.22)$$

sia noto. Il calcolo di a dal sistema (5.21)–(5.22) è chiamato *problema inverso* (inverse problem). Ad esempio, nel problema relativo alla tecnica degli ultrasuoni $L(a)$ è l'operatore delle onde $\partial^2 u / \partial t^2 - c^2 \Delta u$ (con $a = c$), nella tomografia ottica e ad emissione $L(a)$ è un operatore di trasporto, nella tomografia ad impedenza l'operatore è ellittico $L(a) = \text{div}(a\nabla u)$, eccetera.

¹²Lo studio dei problemi inversi, in particolare la loro risoluzione numerica, ha interesse in diverse altre applicazioni. Per citarne alcune: differenziazione numerica di dati contenenti errori, 'smoothing' non parametrico di curve e superfici definite da dati dispersi (scattered), deconvoluzione di sequenze e di immagini (Wiener filtering), apprendimento di reti neurali, analisi sismica, identificazione di parametri in sistemi dinamici, trasformata di Laplace inversa, individuazione di sorgenti di inquinamento nell'aria, soluzione di equazioni differenziali a derivate parziali con dati non standard (equazione del calore all'indietro, problema di Cauchy per un operatore ellittico, equazioni di tipo misto),... Per un corrispondente riferimento bibliografico si veda ad esempio [364], [490].

Molto spesso il problema inverso (5.21)–(5.22) può essere ridotto in maniera esatta o approssimata ad un'equazione integrale di Fredholm di primo tipo

$$\int_{\Omega} K(x, y)a(y) dy = g(x), \quad x \in M \quad (5.23)$$

Se l'equazione (5.21) è risolubile, esiste l'operatore inverso $L^{-1}(a)$ e il problema inverso (5.21)–(5.22) è equivalente alla seguente equazione (in generale non lineare)

$$BL^{-1}(a) = g \quad (5.24)$$

La teoria matematica dei problemi inversi è sostanzialmente ancora agli inizi. Il problema più serio per tali problemi è la loro possibile *instabilità*; le equazioni integrali del primo genere sono, in generale, *problemi mal posti* (ill posed) e la loro risoluzione richiede opportune *tecniche di regolarizzazione*.

Uno studio più dettagliato del significato di instabilità, di mal posizione di un problema, in un contesto astratto più generale è contenuto nel paragrafo successivo.

5.6.1 Studio astratto del problema inverso

Per un approfondimento dei risultati contenuti in questo paragrafo si veda ad esempio [365], [103], [239], [490], [671], [279], [907], [1087], [1163], [520], [162].

Per uniformità con la letteratura relativa all'argomento e seguendo la consuetudine matematica di indicare con la u la funzione incognita (unknown?), per il seguito di questo paragrafo la soluzione a del problema inverso verrà indicata con u .

Una comune struttura astratta per i problemi inversi può essere costruita in termini di equazioni operazionali del tipo

$$\mathcal{K}u = g \quad (5.25)$$

ove $\mathcal{K} : D(\mathcal{K}) \subseteq X \rightarrow Y$ è un operatore definito su un sottoinsieme $D(\mathcal{K})$ di uno spazio lineare normato X in uno spazio lineare normato Y . Ad esempio (cfr. (5.23)), l'equazione (5.25) può corrispondere all'equazione integrale di Fredholm del primo tipo

$$\int_a^b k(x, s)u(s) ds = g(x) \quad (5.26)$$

ove g è una funzione data, $k(\cdot, \cdot)$ è una funzione assegnata, detta *nucleo* dell'equazione e u è la funzione incognita.

Osserviamo che il problema dell'esistenza di soluzioni dell'equazione (5.26) non è banale; se, ad esempio, il nucleo è una funzione continua e g non è continua, l'equazione non ammette soluzioni nell'ambito dello spazio delle funzioni integrabili (secondo Lebesgue). In un certo senso la funzione g 'eredita' una parte della regolarità del nucleo k . Inoltre, per particolari scelte del nucleo la soluzione potrebbe non essere unica.¹³ Infine, la soluzione potrebbe dipendere dai dati in modo non continuo, nel senso precisato dalla seguente definizione.

¹³Ad esempio, se $k(x, s) = x \sin s$, allora $u(x) = 1/2$ è una soluzione dell'equazione

$$\int_0^\pi k(x, s)u(s) ds = x$$

ma anche le funzioni $u_j(s) = 1/2 + \sin js$, $j = 1, 2, \dots$ sono soluzioni.

Definizione 5.1 Si dice che la soluzione u del problema (5.25) dipende con continuità dai dati g se data una successione g_n tale che $\|g_n\|_Y \rightarrow 0$ per $n \rightarrow \infty$ allora per le soluzioni corrispondenti u_n dell'equazione si ha $\|u_n\|_X \rightarrow 0$ per $n \rightarrow \infty$.

Esaminiamo come illustrazione un classico esempio.

Esempio 5.1 Consideriamo il problema della propagazione del calore in una barra omogenea estesa su un intervallo $0 \leq x \leq \pi$. Normalizzando ad uno la costante di diffusività, la temperatura $U(x, t)$ nel punto x e al tempo t verifica l'equazione

$$\frac{\partial U}{\partial t} = \frac{\partial^2 U}{\partial x^2}, \quad 0 < x < \pi, \quad 0 < t \leq 1 \quad (5.27)$$

La formulazione del problema *diretto* consiste, avendo fissate la condizione iniziale e le condizioni ai limiti

$$\begin{aligned} U(x, 0) &= u(x), & 0 \leq x \leq \pi \\ U(0, t) = U(\pi, t) &= 0, & 0 < t \leq 1 \end{aligned}$$

nel determinare la distribuzione di temperatura $U(x, t)$ al tempo $t > 0$.

Risolvendo il problema con il metodo di separazione delle variabili (cfr. ad esempio [240]) si ha, in ipotesi opportune su $u(x)$

$$U(x, t) = \sum_{n=1}^{+\infty} a_n e^{-n^2 t} \sin nx, \quad a_n = \frac{2}{\pi} \int_0^\pi u(s) \sin ns \, ds \quad (5.28)$$

Il problema *inverso* consiste nel determinare la distribuzione iniziale della temperatura $u(x) := U(x, 0)$, $0 \leq x \leq \pi$, dato il valore di $U(x, 1)$ al tempo $t = 1$.

Tale problema è noto come problema del calore all'indietro ed è noto (anche per ragioni fisiche) come un problema mal posto.

Definite, infatti, le funzioni

$$g(x) := U(x, 1), \quad k(x, s) := \frac{2}{\pi} \sum_{n=1}^{+\infty} e^{-n^2} \sin nx \sin ns$$

si ha la seguente relazione tra la distribuzione della temperatura $g(x)$ al tempo $t = 1$ e la distribuzione $u(x)$ della temperatura per $t = 0$

$$g(x) = \int_0^\pi k(x, s) u(s) \, ds \quad (5.29)$$

che è della forma (5.26).

Per esaminare la dipendenza della soluzione dai dati, posto $X = Y = L^2(0, \pi)$ consideriamo la successione

$$g_n(x) = g(x) + C \int_0^\pi k(x, s) \sin ns \, ds$$

con C costante fissata.

In base al Teorema di Riemann-Lebesgue si ha che

$$\int_0^\pi k(x, s) \sin ns \, ds \rightarrow 0, \quad \text{per } n \rightarrow \infty$$

e quindi (indicando con $\|\cdot\|$ la norma in L^2) $\|g - g_n\| \rightarrow 0$ per $n \rightarrow \infty$. La soluzione corrispondente al dato g_n è data da $u_n(x) = u(x) + C \sin nx$ e $\|u_n - u\|$ non tende a zero per $n \rightarrow \infty$.¹⁴ ■

¹⁴Per $m \neq n$ si ha infatti $\|\sin nx - \sin mx\|^2 = \pi$.

La nozione di *problema ben posto* è stata precisata da J. Hadamard¹⁵ nel seguente modo.

Definizione 5.2 *Il problema (5.25) è detto ben posto se*

1. per ogni $g \in Y$ esiste una soluzione $u \in D(\mathcal{K})$ dell'equazione (5.25);
2. la soluzione u è unica in X ;
3. la dipendenza di u da g è continua.

Un problema che non è ben posto viene chiamato *problema mal posto*.

La condizione 1. significa che $Y = \mathcal{K}(D(\mathcal{K}))$, ossia che la trasformazione $\mathcal{K} : D(\mathcal{K}) \rightarrow Y$ è *suriettiva*. La condizione 2. è equivalente all'*iniettività* di \mathcal{K} . Se valgono le due condizioni 1. e 2. la trasformazione è quindi invertibile. Infine, la condizione 3. significa che la trasformazione inversa è continua.

La *ben posizione* di un problema dipende non solo dall'operatore \mathcal{K} , ma anche dagli spazi X e Y e dalle relative topologie, ossia è una proprietà della terna (\mathcal{K}, X, Y) .

Essendo nelle applicazioni il dato g ricavato da misurazioni, e quindi inevitabilmente affetto da errori, è chiaro che un problema mal posto è praticamente insolubile.

Ma, come abbiamo visto, le tecniche di immagini portano per la maggior parte a dover risolvere problemi inversi mal posti. E' necessario quindi trovare degli opportuni metodi di *approssimazione*.

A tale scopo, una tecnica utilizzata consiste nel *regolarizzare* l'equazione (5.25), ossia nell'introdurre una sua approssimazione mediante opportuni problemi ben posti.

La tecnica della regolarizzazione di un problema mal posto verrà nel seguito analizzata in un contesto astratto nel quale è possibile far rientrare le diverse applicazioni.

Per facilitare la lettura a chi non è troppo familiare con i concetti dell'analisi funzione, di volta in volta verranno evidenziati i riscontri in dimensione finita. Per un'analisi più dettagliata in dimensione finita delle varie nozioni introdotte (teoria spettrale, minimi quadrati, decomposizione in valori singolari, ecc.) si veda ad esempio [241].

Per regolarizzare un'equazione della forma (5.25) che soddisfa le ipotesi 1. e 2. della Definizione 5.2, esistono due idee principali

- i) modificare gli spazi;
- ii) modificare l'operatore.

Un risultato generale relativo alla prima strada è dato dal seguente classico lemma di Tikhonov.

Lemma 5.1 (Tichonov) *Se $\mathcal{K} : D(\mathcal{K}) \rightarrow Y$ è un operatore continuo biiettivo e $C \subseteq D(\mathcal{K})$ è un insieme compatto, allora l'operatore inverso $(\mathcal{K}|_C)^{-1}$ è continuo.*

In questo modo, posto $\hat{X} = D(\mathcal{K}|_C)$, il problema $(\mathcal{K}, \hat{X}, \mathcal{K}(\hat{X}))$ risulta ben posto.

Il risultato appare, tuttavia, in generale non adeguato, in quanto gli spazi e le loro topologie devono essere tali da mantenere il loro significato applicativo; in particolare, nelle applicazioni alle immagini lo spazio Y deve essere in grado di descrivere i dati ottenuti con le misurazioni.

¹⁵Jacques Hadamard (1865–1963). Un esempio di problema mal posto considerato da Hadamard è il problema di Cauchy (a valori iniziali) per l'operatore di Laplace Δu che, come si è visto, è alla base della tecnica di immagini ESI.

Pertanto, nel seguito si concentrerà l'attenzione sulla possibilità di modificare gli operatori.

Alla trattazione premettiamo alcuni risultati relativi alla teoria degli operatori compatti, ma non necessariamente autoaggiunti su spazi di Hilbert (cfr. [671]).

Gli operatori \mathcal{K} considerati nel seguito del paragrafo saranno supposti del tipo (5.25) e quindi, in particolare, *lineari*.¹⁶ Inoltre gli spazi di funzioni considerati saranno supposti a valori reali.

Definizione 5.3 Sia A un sottoinsieme di uno spazio di Hilbert H . Con \overline{A} viene indicata la chiusura in norma di A .

Definizione 5.4 Siano X e Y due spazi di Hilbert, con prodotto scalare $(\cdot, \cdot)_X$ e rispettivamente $(\cdot, \cdot)_Y$, e sia $\mathcal{K} : X \rightarrow Y$ un operatore lineare continuo. L'operatore lineare e continuo $\mathcal{K}^* : Y \rightarrow X$ si dice aggiunto di \mathcal{K} se

$$(\mathcal{K}\phi, \psi)_Y = (\phi, \mathcal{K}^*\psi)_X, \quad \forall \phi \in X, \quad \psi \in Y$$

Definizione 5.5 Sia A un sottoinsieme di uno spazio di Hilbert H . Il complemento ortogonale di A è l'insieme

$$A^\perp = \{y \in H : (x, y)_H = 0 \quad \forall x \in A\}$$

Teorema 5.1 Per ogni operatore lineare e limitato si ha

$$\mathcal{K}(X)^\perp = \mathcal{N}(\mathcal{K}^*) \quad e \quad \mathcal{N}(\mathcal{K}^*)^\perp = \overline{\mathcal{K}(X)}$$

ove $\mathcal{N}(\mathcal{K}^*)$ indica il nucleo dell'operatore \mathcal{K} (l'insieme delle $g \in Y$ con $\mathcal{K}^*g = 0$).

Definizione 5.6 Un operatore $\mathcal{K} : X \rightarrow X$ da uno spazio di Hilbert in se stesso è detto autoaggiunto¹⁷ se $\mathcal{K} = \mathcal{K}^*$, ossia

$$(\mathcal{K}\phi, \psi)_X = (\phi, \mathcal{K}\psi)_X \quad \forall \phi, \psi \in X$$

Definizione 5.7 Un operatore lineare limitato $\mathcal{K} : X \rightarrow Y$ si dice compatto se per ogni sottoinsieme limitato B l'insieme (B) ha chiusura compatta in Y .

Ad esempio, se $k(\cdot, \cdot)$ è una funzione di quadrato sommabile su $[c, d] \times [a, b]$ allora l'operatore $\mathcal{K}u(x) = \int_a^b k(x, s)u(s) ds$ è un operatore compatto da $L^2(a, b)$ in $L^2(c, d)$.¹⁸

Introduciamo ora la decomposizione in autovalori-autovettori per operatori compatti autoaggiunti. La nozione sarà estesa nel seguito agli operatori compatti (non necessariamente autoaggiunti) utilizzando la nozione di decomposizione in valori singolari.

¹⁶In dimensione finita il problema può essere formulato come la ricerca di una 'buona' approssimazione $\hat{\mathbf{x}}$ di un vettore $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ che soddisfa un'equazione approssimata $\mathbf{A}\mathbf{x} \approx \mathbf{y}$ con $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{m \times n}$ matrice mal condizionata o singolare e $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^m$ vettore assegnato. In pratica \mathbf{y} è il risultato delle misurazioni (possibilmente affette da errori (noise)) e \mathbf{A} è una approssimazione discreta dell'operatore integrale.

¹⁷In dimensione finita se l'operatore è dato dalla matrice \mathbf{A} , la proprietà di essere autoaggiunto corrisponde alla simmetria della matrice.

¹⁸Un operatore compatto è continuo; in effetti gli operatori compatti in uno spazio di Hilbert possono essere caratterizzati come gli operatori lineari che trasformano successioni debolmente convergenti in successioni fortemente convergenti. Per tale motivo, gli operatori compatti sono anche chiamati *completamente continui*.

Se \mathcal{K} è un operatore lineare in uno spazio di Hilbert X , un elemento $v \in X$, differente dallo zero, ed un numero reale λ che verificano la condizione

$$\mathcal{K}v = \lambda v \quad (5.30)$$

sono detti rispettivamente *autovettore* e *autovalore* relativi all'operatore \mathcal{K} .

Le soluzioni v di (5.30) corrispondenti allo stesso autovalore λ formano un insieme lineare che risulta essere, dal momento che \mathcal{K} è continuo, un sottospazio (il *sottospazio proprio*) corrispondente all'autovalore λ . La dimensione di tale sottospazio è la *molteplicità* dell'autovalore.

Si ha il seguente risultato, per la cui dimostrazione si veda ad esempio [671].

Teorema 5.2 *Sia X uno spazio di Hilbert e $\mathcal{K} : X \rightarrow X$ un operatore lineare compatto autoaggiunto (con $\mathcal{K} \neq 0$, ossia $\mathcal{K}v \neq 0$ per $v \neq 0$). Si ha allora*

- *tutti gli autovalori di \mathcal{K} sono reali e gli autovettori corrispondenti ad autovalori distinti sono ortogonali;*
- *l'operatore \mathcal{K} ammette almeno un autovalore diverso dallo zero;*
- *ogni autovalore non nullo è di molteplicità finita.*
- *gli autovalori non nulli sono o in numero finito o costituiscono un insieme numerabile; nel secondo caso formano una successione tendente a zero.*
- *indicata con $\{\lambda_i\}$ la successione degli autovalori non nulli ordinata in modo decrescente*

$$|\lambda_1| \geq |\lambda_2| \geq |\lambda_3| \geq \dots$$

e con $\{w_i\}$ la corrispondente successione di autovettori ortogonali si ha per ogni $w \in X$ la seguente decomposizione in autovalori-autovettori

$$\mathcal{K}w = \sum_{i=1}^{\infty} \lambda_i (w, w_i)_X w_i \quad (5.31)$$

Equivalentemente, per ogni $w \in X$ si ha

$$w = \sum_{i=1}^{\infty} (w, w_i)_X w_i + Pw \quad (5.32)$$

ove $P : X \rightarrow \mathcal{N}(\mathcal{K})$ denota l'operatore di proiezione ortogonale di X sul nucleo dell'operatore \mathcal{K} .

Per $X = \mathbb{R}^n$ il teorema precedente corrisponde alla decomposizione autovalori-autovettori (eigenvalues-eigenvector decomposition) di una matrice simmetrica (più in generale di una matrice normale).¹⁹ Per una matrice non simmetrica un'opportuna estensione del teorema è rappresentata dalla *decomposizione in valori singolari*. Introduremo ora tale nozione per operatori lineari compatti.

¹⁹E' interessante osservare che nel caso generale l'ipotesi di compattezza è essenziale. Si consideri, ad esempio, l'operatore lineare sullo spazio $L^2(0,1)$ che trasforma la funzione $f(x) \in L^2(0,1)$ nella funzione $xf(x)$. Esso è autoaggiunto, ma non ha alcun autovalore, in quanto l'equazione $xf(x) = \lambda f(x)$ non ammette altra soluzione che la funzione $f(x) = 0$.

Definizione 5.8 Siano X e Y due spazi di Hilbert e $\mathcal{K} : X \rightarrow Y$ un operatore lineare compatto e $\mathcal{K}^* : Y \rightarrow X$ il suo aggiunto. Si chiamano valori singolari di \mathcal{K} le radici quadrate non negative degli autovalori dell'operatore compatto autoaggiunto $\mathcal{K}^*\mathcal{K} : X \rightarrow X$ (o $\mathcal{K}\mathcal{K}^* : Y \rightarrow Y$).

L'esistenza degli autovalori dell'operatore $\mathcal{K}^*\mathcal{K}$ (analogamente dell'operatore $\mathcal{K}\mathcal{K}^*$) è assicurata dal Teorema 5.2 (ricordiamo che l'aggiunto di un operatore lineare compatto è ancora compatto) e la loro positività è conseguenza immediata della definizione di aggiunto.

Teorema 5.3 Sia $\{\mu_i\}$ una successione di valori singolari di un operatore lineare compatto \mathcal{K} (con $\mathcal{K} \neq 0$) ripetuti in accordo alla loro molteplicità. Allora esistono due successioni ortogonali $\{v_i\}$ in X e $\{u_i\}$ in Y tali che

$$\mathcal{K}v_i = \mu_i u_i, \quad \mathcal{K}^*u_i = \mu_i v_i \quad \forall i \in \mathbb{N} \quad (5.33)$$

Per ogni $f \in X$ vale la seguente decomposizione in valori singolari

$$f = \sum_{i=1}^{\infty} (f, v_i)_X v_i + Pf \quad (5.34)$$

con $P : X \rightarrow \mathcal{N}(\mathcal{K})$ proiezione ortogonale di X sul nucleo di \mathcal{K} e

$$\mathcal{K}f = \sum_{i=1}^{\infty} \mu_i (f, v_i)_X u_i \quad (5.35)$$

Il sistema $(\mu_i, v_i, u_i), i \in \mathbb{N}$ è detto sistema singolare per l'operatore \mathcal{K} . Naturalmente, nel caso in cui vi sia un numero finito di valori singolari le serie (5.34), (5.35) si riducono a somme finite.

La rappresentazione (5.35) è detta decomposizione in valori singolari (SVD) dell'operatore \mathcal{K} .²⁰

DIMOSTRAZIONE. A partire da una successione ortogonale di autovettori $\{v_i\}$ di $\mathcal{K}^*\mathcal{K}$, e quindi tali che

$$\mathcal{K}^*\mathcal{K}v_i = \mu_i^2 v_i$$

definiamo la successione di autovettori ortogonali

$$u_i := \frac{1}{\mu_i} \mathcal{K}v_i$$

Si ha allora

$$\mathcal{K}^*u_i = \mu_i v_i, \quad \mathcal{K}v_i = \mu_i u_i$$

²⁰Ricordiamo il risultato in dimensione finita. Se $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{m \times n}$ (con ad esempio $m \geq n$) è una matrice arbitraria, esiste una matrice ortogonale $\mathbf{U} \in \mathbb{R}^{m \times m}$ ed una matrice ortogonale $\mathbf{V} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ tali che: $\mathbf{A} = \mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{V}^T$, con $\mathbf{\Sigma}$ matrice diagonale, ad elementi non negativi. Tale decomposizione della matrice viene chiamata la *singular value decomposition* (SVD) della matrice \mathbf{A} e gli elementi strettamente positivi $\sigma_i, i = 1, 2, \dots, r$ di $\mathbf{\Sigma}$ sono detti i suoi *valori singolari*. Le colonne di \mathbf{U} (risp. \mathbf{V}) rappresentano gli autovettori della matrice $\mathbf{A}\mathbf{A}^T$ (risp. della matrice $\mathbf{A}^T\mathbf{A}$). In termini di trasformazioni lineari, la SVD significa che per ogni trasformazione lineare $\mathbf{A} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ esistono due basi ortonormali $\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \dots, \mathbf{v}_n$ in \mathbb{R}^n e $\mathbf{u}_1, \mathbf{u}_2, \dots, \mathbf{u}_m$ in \mathbb{R}^m tali che $\mathbf{A}\mathbf{v}_i = \sigma_i \mathbf{u}_i$ per $i = 1, 2, \dots, r$ e $\mathbf{A}\mathbf{v}_i = 0$ per $i = r + 1, \dots, n$. Per ulteriori dettagli si veda [241].

Applicando lo sviluppo (5.32) all'operatore compatto autoaggiunto $\mathcal{K}^*\mathcal{K}$, si ottiene

$$f = \sum_{i=1}^{\infty} (f, v_i)_X v_i + Pf$$

per ogni $f \in X$ e P proiezione ortogonale da X su $\mathcal{N}(\mathcal{K}^*\mathcal{K})$. Se $\psi \in \mathcal{N}(\mathcal{K}^*\mathcal{K})$, allora $(\mathcal{K}\psi, \mathcal{K}\psi)_Y = (\psi, \mathcal{K}^*\mathcal{K}\psi)_X = 0$ e questo implica che $\mathcal{N}(\mathcal{K}^*\mathcal{K}) \equiv \mathcal{N}(\mathcal{K})$ e questo dimostra la (5.34), mentre la (5.35) segue dall'applicazione di \mathcal{K} alla (5.34). ■

Osservazione 5.1 *La decomposizione in valori singolari implica che per ogni $f \in X$ si ha*

$$\|f\|_X^2 = \sum_{i=1}^{\infty} |(f, v_i)_X|^2 + \|Pf\|_X^2 \quad (5.36)$$

$$\|\mathcal{K}f\|_Y^2 = \sum_{i=1}^{\infty} \mu_i^2 |(f, v_i)_X|^2 \quad (5.37)$$

Osservazione 5.2 *Ricordando che un insieme $\{f_\alpha\}_{\alpha \in A}$ di elementi di uno spazio di Hilbert X è detto un insieme ortonormale completo in X se da $(f, f_\alpha)_X = 0 \forall \alpha \in A$ si ha $f = 0$, si ha che l'insieme $\{v_i\}$ ed un insieme ortonormale completo per $\mathcal{N}(\mathcal{K})^\perp$ e $\{u_i\}$ è un insieme ortonormale completo per $\mathcal{K}(X)$. ■*

La soluzione dell'equazione (5.25) con \mathcal{K} operatore lineare compatto può essere espressa mediante un sistema singolare nel seguente modo.

Teorema 5.4 (Picard) *Sia $\mathcal{K} : X \rightarrow Y$ un operatore lineare compatto con sistema singolare (μ_i, v_i, u_i) . L'equazione*

$$\mathcal{K}x = y \quad (5.38)$$

ammette soluzione se e solo se $y \in \overline{\mathcal{K}(X)}$ e soddisfa la seguente condizione

$$\sum_{i=1}^{\infty} \frac{1}{\mu_i^2} |(y, u_i)_Y|^2 < \infty \quad (5.39)$$

In tale caso una soluzione è data da

$$x = \sum_{i=1}^{\infty} \frac{1}{\mu_i} (y, u_i)_Y v_i \quad (5.40)$$

DIMOSTRAZIONE.

i) Se l'equazione (5.38) ammette una soluzione x , allora $y \in \mathcal{K}(X)$ e dalla (5.33)

$$\begin{aligned} \frac{1}{\mu_i^2} |(y, u_i)_Y|^2 &= \frac{1}{\mu_i^2} |(\mathcal{K}x, \mu_i^{-1} \mathcal{K}v_i)_Y|^2 \\ &= \frac{1}{\mu_i^2} |(x, \mu_i^{-1} \mathcal{K}^* \mathcal{K}v_i)_X|^2 \\ &= \frac{1}{\mu_i^2} |(\mathcal{K}x, \mu_i^{-1} \mu_i^2 v_i)_Y|^2 \\ &= |(x, v_i)_X|^2 \end{aligned} \quad (5.41)$$

da cui per la (5.36)

$$\sum_{i=1}^{\infty} \frac{1}{\mu_i^2} |(y, u_i)_Y|^2 = \sum_{i=1}^{\infty} |(x, v_i)_X|^2 \leq \|x\|^2 < \infty \quad (5.42)$$

ii) Viceversa, se $y \in \overline{\mathcal{K}(X)} = \mathcal{N}(\mathcal{K}^*)^\perp$ e se vale la (5.39), si ha che la serie (5.40) converge nello spazio di Hilbert X . Applicando l'operatore \mathcal{K} alla (5.40) e usando il sistema singolare (μ_i, u_i, v_i) dell'operatore \mathcal{K}^* si ha

$$\mathcal{K}x = \sum_{i=1}^{\infty} \frac{1}{\mu_i} (y, \mathcal{K}u_i)_Y v_i = \sum_{i=1}^{\infty} (y, v_i)_Y v_i \quad (5.43)$$

Tenuto conto che $y \in \mathcal{N}(\mathcal{K}^*)^\perp$, dalla (5.34) si ha

$$\sum_{i=1}^{\infty} (y, v_i)_Y v_i = y \quad \Rightarrow \quad \mathcal{K}x = y$$

■

La nozione di sistema singolare permette di precisare la natura instabile dell'equazione $\mathcal{K}x = y$. Se, infatti, perturbiamo il dato ponendo $y_\delta = y + \delta u_i$ si ottiene una soluzione perturbata $x_\delta = x + \delta(v_i/\mu_i)$. Ne segue che il rapporto

$$\frac{\|x_\delta - x\|_X}{\|y_\delta - y\|_Y} = \frac{1}{\mu_i}$$

può essere arbitrariamente, in quanto i valori singolari tendono a zero.

5.6.2 Problemi sovradeterminati; minimi quadrati

Il problema (5.38) ha soluzione (in senso classico) soltanto se $y \in \mathcal{K}(X)$. Nelle applicazioni è utile la seguente generalizzazione del concetto di soluzione.

Definizione 5.9 *Un elemento $x \in X$ è chiamato soluzione nel senso dei minimi quadrati della (5.38) se*

$$\|\mathcal{K}x - y\|_Y \leq \|\mathcal{K}u - y\|_Y \quad \forall u \in X$$

Il nome deriva dal fatto che la soluzione minimizza la somma dei quadrati delle differenze tra le componenti di $\mathcal{K}x$ e le componenti di y rispetto ad una base ortogonale in X .²¹

La definizione equivale a richiedere che $Py \in \mathcal{K}(X)$, dove P è la proiezione ortogonale di Y su $\overline{\mathcal{K}(X)}$. Ora, $Py \in \mathcal{K}(X)$ se e solo se

$$y = Py + (I - P)y \in \mathcal{K}(X) + \mathcal{K}(X)^\perp \quad (5.44)$$

Allora, una soluzione dei minimi quadrati esiste se e solo se y appartiene al sottospazio denso $\mathcal{K}(X) + \mathcal{K}(X)^\perp$ di Y .

²¹Se $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{m \times n}$ e $\mathbf{b} \in \mathbb{R}^m$, una soluzione nel senso dei minimi quadrati è un vettore in \mathbb{R}^n che minimizza la somma $\sum_{i=1}^m r_i^2$, ove r_i sono le componenti del vettore residuo $\mathbf{r} = \mathbf{A}\mathbf{x} - \mathbf{b}$. Ponendo uguali a zero le derivate rispetto a x_j si ottiene il sistema lineare $\mathbf{A}^T \mathbf{A}\mathbf{x} = \mathbf{A}^T \mathbf{b}$, detto *sistema delle equazioni normali*.

Per quanto riguarda l'*unicità*, osserviamo che (5.44) equivale alla condizione

$$\mathcal{K}x - y \in \mathcal{K}(X)^\perp = \mathcal{N}(\mathcal{K}^*)$$

ossia all'equazione

$$\mathcal{K}^*\mathcal{K}x = \mathcal{K}^*y \quad (5.45)$$

detta *equazione normale*. Da tale equazione si vede che la soluzione dei minimi quadrati è unica se e solo se

$$\mathcal{N}(\mathcal{K}) = \mathcal{N}(\mathcal{K}^*\mathcal{K}) = \{0\}$$

e che l'insieme delle soluzioni dei minimi quadrati è chiuso e convesso. Pertanto, l'insieme delle soluzioni dei minimi quadrati ha un *unico elemento di norma minima*, che indicheremo con \mathcal{K}^+y e adotteremo come soluzione generalizzata di (5.38). La funzione \mathcal{K}^+ che associa ad un dato

$$y \in D(\mathcal{K}^+) = \mathcal{K}(X) + \mathcal{K}(X)^\perp$$

la soluzione dei minimi quadrati avente norma minima \mathcal{K}^+y è detta *inversa generalizzata di Moore-Penrose* di \mathcal{K} .²²

Si può verificare facilmente che \mathcal{K}^+ è un operatore lineare chiuso con $\mathcal{N}(\mathcal{K}^+) = \mathcal{K}(X)^\perp$ e $\mathcal{K}^+(Y) = \mathcal{N}(\mathcal{K})^\perp$ e che \mathcal{K}^+y è l'unica soluzione dei minimi quadrati della (5.38) nel sottospazio $\mathcal{N}(\mathcal{K})^\perp$. La \mathcal{K}^+ garantisce quindi l'esistenza e l'unicità della soluzione generalizzata della (5.38). E' sufficiente infatti scegliere la tripla $(\mathcal{K}, \mathcal{N}(\mathcal{K})^\perp, D(\mathcal{K}^+))$.

Affinché il problema sia ben posto nel senso di Hadamard occorre ancora verificare se l'operatore \mathcal{K}^+ è continuo. Si ha il seguente risultato (cfr. ad esempio [490])

Teorema 5.5 *Se $\mathcal{K} : X \rightarrow Y$ è un operatore lineare compatto, allora \mathcal{K}^+ è limitato (e quindi continuo) se e solo se $\mathcal{K}(X)$ ha dimensione finita.*

Pertanto la terna $(\mathcal{K}, \mathcal{N}(\mathcal{K})^\perp, D(\mathcal{K}^+))$ è ben posta soltanto nel caso 'banale' in cui \mathcal{K} ha rango finito. Come conseguenza, si ha che, anche nel quadro esteso delle soluzioni generalizzate, il problema (5.38) è in generale mal posto.

Il risultato appare chiaramente dalla seguente rappresentazione dell'inversa generalizzata di Moore-Penrose in termini di sistema singolare $\{\mu_i, v_i, u_i\}$.

Teorema 5.6 *Se $\mathcal{K} : X \rightarrow Y$ ed un operatore lineare compatto con sistema singolare $\{\mu_i, v_i, u_i\}$ e $y \in D(\mathcal{K}^+)$, allora*

$$\mathcal{K}^+y = \sum_{i=1}^{\infty} \frac{(y, u_i)_Y}{\mu_i} v_i \quad (5.46)$$

²²Proseguendo le considerazioni di Nota 21, ricordiamo che data una matrice $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{m \times n}$, viene detta *matrice pseudoinversa* (o inversa generalizzata secondo Moore-Penrose) di \mathbf{A} l'unica matrice \mathbf{A}^+ che verifica le condizioni: i) $\mathbf{A}\mathbf{A}^+\mathbf{A} = \mathbf{A}$; ii) $\mathbf{A}^+\mathbf{A}\mathbf{A}^+ = \mathbf{A}^+$; iii) $\mathbf{A}\mathbf{A}^+$ è simmetrica; iv) $\mathbf{A}^+\mathbf{A}$ è simmetrica. Un metodo generale per costruire la pseudoinversa consiste nell'utilizzare la SVD (cfr. nel caso generale (5.46)); si ha infatti $\mathbf{A}^+ = \mathbf{V}\mathbf{\Sigma}^+\mathbf{U}^T$, ove gli elementi σ_j^+ di $\mathbf{\Sigma}$ sono dati da $1/\sigma_j$ se $\sigma_j \neq 0$, altrimenti sono uguali a zero. Il vettore $\mathbf{x}^+ = \mathbf{A}^+\mathbf{b}$ è tra le soluzioni del problema dei minimi quadrati quella di minima lunghezza euclidea.

DIMOSTRAZIONE. Se $y \in D(\mathcal{K}^+)$ allora

$$y = y_1 + y_2, \quad y_1 \in \mathcal{K}(X), \quad y_2 \in \mathcal{K}(X)^\perp$$

Poiché $u_i \in \mathcal{K}(X)$, si ha $(y, u_i)_Y = (y_1, u_i)_Y$ per ogni i e per il Teorema 5.4 esiste il vettore x con

$$x = \sum_{i=1}^{\infty} \frac{(y_1, u_i)_Y}{\mu_i} v_i = \sum_{i=1}^{\infty} \frac{(y, u_i)_Y}{\mu_i} v_i$$

e si ha $\mathcal{K}x = y_1$ con $x \in \mathcal{N}(\mathcal{K})^\perp$, da cui (5.46). ■

Se si considera allora in (5.38) una perturbazione della forma $y_\epsilon = y + \epsilon u_i$. Per le soluzioni generalizzate si ha

$$\|\mathcal{K}^+ y - \mathcal{K}^+ y_\epsilon\|_X = \frac{\epsilon}{\mu_i} \rightarrow \infty \quad \text{per } i \rightarrow \infty$$

mentre $\|y_\epsilon - y\|_Y = \epsilon$.

5.6.3 Metodo di Tikhonov

Si tratta di un'implementazione particolare dell'idea generale degli schemi di regolarizzazione, definiti come segue.

Definizione 5.10 *Siano X e Y due spazi lineari normati e $\mathcal{K} : X \rightarrow Y$ un operatore lineare compatto. Uno schema di regolarizzazione consiste in una famiglia di operatori lineari limitati $R_h : Y \rightarrow X, h > 0$ tale che*

$$R_h y \rightarrow \mathcal{K}^+ y \quad \text{per } h \rightarrow 0, \quad \forall y \in \mathcal{K}(X) \quad (5.47)$$

Il metodo di Tikhonov opera una scelta opportuna degli operatori R_h .²³

La soluzione $x = \mathcal{K}^+ y$ della (5.38) è intesa nel senso dei minimi quadrati e quindi soddisfa alla seguente equazione normale

$$\mathcal{K}^* \mathcal{K} x = \mathcal{K}^* y$$

L'operatore compatto autoaggiunto $\mathcal{K}^* \mathcal{K}$ ha autovalori non negativi e quindi, per opportuni valori di h positivi, gli operatori $\mathcal{K}^* \mathcal{K} + hI$, ove I è l'operatore identità su X , hanno autovalori strettamente positivi. In corrispondenza gli operatori $\mathcal{K}^* \mathcal{K} + hI$ hanno inversa limitata (continua) e i problemi

$$(\mathcal{K}^* \mathcal{K} + hI) x_h = \mathcal{K}^* y \quad (5.48)$$

sono *ben posti*.

L'equazione (5.48) è detta forma *regolarizzata* dell'equazione (5.38) e la sua (unica) soluzione

$$x_h = (\mathcal{K}^* \mathcal{K} + hI)^{-1} \mathcal{K}^* y \quad (5.49)$$

è chiamata *approssimazione di Tikhonov* di $\mathcal{K}^+ y$.

Il metodo di Tikhonov rientra nello schema generale ponendo

$$R_h = (\mathcal{K}^* \mathcal{K} + hI)^{-1} \mathcal{K}^*$$

Si ha il seguente risultato, per la cui dimostrazione si veda ad esempio [490].

²³Il metodo di Tikhonov è nell'ambito degli statistici noto come tecnica *ridge regression* (cfr. [474]).

Teorema 5.7 *La soluzione x_h del metodo di Tikhonov converge a \mathcal{K}^+y nella norma di X , ossia*

$$\lim_{h \rightarrow 0} \|x_h - \mathcal{K}^+y\|_X = 0 \quad (5.50)$$

Il risultato del teorema supporta l'idea di approssimare la soluzione del problema mal posto mediante la risoluzione di problemi ben posti.

Le applicazioni, tuttavia, presentano un'ulteriore difficoltà legata al fatto che il dato y è tipicamente una quantità misurata. A disposizione si ha, quindi, solo una stima y^δ di y e pertanto, anziché x_h si ha la soluzione

$$x_h^\delta = (\mathcal{K}^*\mathcal{K} + hI)^{-1}\mathcal{K}^*y^\delta$$

Supponendo di avere una limitazione dell'errore su y del tipo

$$\|y - y^\delta\|_Y \leq \delta$$

si può dimostrare facilmente la seguente maggiorazione

$$\|x_h^\delta - x_h\|_X \leq \frac{\delta}{\sqrt{h}}$$

che, fornendo il limite di stabilità per l'approssimazione x_h^δ , illustra il classico dilemma nell'analisi dei problemi mal posti: per $\delta > 0$ fissato, il limite aumenta per $h \rightarrow 0$, riflettendo l'instabilità del problema.

Una questione interessante consiste nel vedere se è possibile una scelta del parametro di regolarizzazione h in funzione della soglia di errore δ , ossia $h = h(\delta)$ tale che x_h^δ converga alla soluzione di norma minima.

Dalla maggiorazione precedente e dalla disuguaglianza triangolare si ha

$$\|x_{h(\delta)}^\delta - \mathcal{K}^+y\|_X \leq \|x_{h(\delta)}^\delta - x_{h(\delta)}\| + \|x_{h(\delta)} - \mathcal{K}^+y\|_X \leq \frac{\delta}{\sqrt{h(\delta)}} + \|x_{h(\delta)} - \mathcal{K}^+y\|_X$$

Si vede quindi che l'errore di approssimazione consiste di due parti

- un termine che riflette l'influenza dei dati inesatti;
- un termine dovuto all'errore di approssimazione tra \mathcal{K}^+ e \mathcal{K}^{-1} .

Mentre il primo termine cresce per $h \rightarrow 0$, il secondo termine decresce per $h \rightarrow 0$. Una scelta ottimale del parametro è un compromesso tra accuratezza e stabilità.

Una condizione sufficiente per la convergenza è data dal seguente risultato (cfr. [490]).

Teorema 5.8 *Se $y \in D(\mathcal{K}^+)$ e*

$$h(\delta) \rightarrow 0, \quad \frac{\delta^2}{h(\delta)} \rightarrow 0 \quad \text{per } \delta \rightarrow 0$$

allora

$$\lim_{\delta \rightarrow 0} \|x_{h(\delta)}^\delta - \mathcal{K}^+y\|_X = 0$$

5.6.4 Formulazione variazionale

Esaminiamo brevemente un'interessante interpretazione del metodo di Tikhonov (cfr. [1087]).

Supponiamo che l'equazione $\mathcal{K}x = y$ ammetta un'unica soluzione e sia $\Omega(x)$ un funzionale non negativo continuo, definito su un sottoinsieme denso F di $D(\mathcal{K})$. Inoltre supponiamo che

- a) la soluzione appartenga al dominio di definizione di $\Omega(x)$;
 b) $\forall \delta > 0$ l'insieme $F_\delta = \{x \in F : \Omega(x) \leq \delta\}$ sia compatto in F .

I funzionali $\Omega(x)$ che possiedono tali proprietà sono detti *funzionali stabilizzatori*.

Perturbando il dato y con y^δ tale che $\|y - y^\delta\|_Y \leq \delta$, si cerca la soluzione approssimata nell'insieme

$$Q_\delta = \{x : \|\mathcal{K}x - y^\delta\|_Y \leq \delta\}$$

L'insieme Q_δ è l'insieme di tutte le soluzioni possibili; per cercare una particolare soluzione approssimata che dipenda in modo continuo da δ si segue il seguente principio variazionale

Dato un funzionale stabilizzatore $\Omega(x)$ definito su F , si cerca il minimo di $\Omega(x)$ sull'insieme

$$F_\delta = Q_\delta \cap F = \{x \in F : \Omega(x) \leq \delta\}$$

Si dimostra che richiedere che la soluzione approssimata x^δ appartenga a F_δ è equivalente a richiedere che $\|\mathcal{K}x^\delta - y^\delta\|_Y = \delta$.

In questo modo il problema è ricondotto ad un problema di minimo vincolato, che può essere risolto mediante il metodo dei moltiplicatori di Lagrange. Si cerca quindi il minimo del funzionale (lagrangiana)

$$F_h(x) = \|\mathcal{K}x - y^\delta\|_Y^2 + h\Omega(x) \quad (5.51)$$

ove h è il moltiplicatore di Lagrange.

La scelta del funzionale stabilizzatore $\Omega(x)$ è dettata, in generale, dalle caratteristiche del problema particolare trattato.

Se si assume ad esempio $\Omega(x) = \|x\|_X^2$, si può mostrare facilmente che l'equazione di Eulero associata al metodo variazionale corrisponde all'equazione normale (5.48) del metodo di Tikhonov come introdotto in precedenza.

In effetti, un punto di minimo z della (5.51) soddisfa all'equazione

$$\frac{d}{dt} \{ \|\mathcal{K}(z + tw) - y^\delta\|_Y^2 + h\|z + tw\|_X^2 \} |_{t=0} = 0$$

per ogni $w \in X$. Esprimendo la norma in termini di prodotto scalare ed espandendo le forme quadratiche si ricava

$$(\mathcal{K}z - y^\delta, \mathcal{K}w)_Y + h(z, w)_X = 0 \Rightarrow ((\mathcal{K}^*\mathcal{K} + hI)z - \mathcal{K}^*y^\delta, w)_X = 0$$

per ogni $w \in X$, e quindi

$$(\mathcal{K}^*\mathcal{K} + hI)z = \mathcal{K}^*y^\delta$$

5.7 Opportunità di ricerca

Come conclusione alla panoramica delle problematiche relative alla acquisizione di immagini, riportiamo da [776] alcune indicazioni sulle linee di ricerca di maggior interesse.

- *Investigation of the trade-offs of stability versus resolution for the inverse problem for the Helmholtz equation, as applied to ultrasound and microwave imaging.*
- *Development of the mathematical theory and algorithms for inverse problems for the transport equation. There are applications not only to light tomography but also to scatter correction in CT and emission CT. Also needed are investigations of diffusion-wave approximations.*
- *Development of numerical methods for parabolic inverse problems for application to light tomography (the diffusion approximation). Methods using fields look promising.*
- *Investigation of Gelfand-Levitan theory for multi-dimensional hyperbolic inverse problems. The one-dimensional Gelfand-Levitan theory is the backbone for one-dimensional inverse scattering: extension to three dimensions would solve the mathematical and numerical problems in ultrasound and microwave imaging.*
- *Development of a general-purpose algorithm for bilinear inverse problems. The inverse problems of medical imaging frequently have a bilinear structure, irrespective of the type of underlying equation (elliptic, parabolic, hyperbolic, or transport). A general-purpose algorithm for discretized problems is conceivable and would save a lot of work.*
- *Development of methods of scatter correction through transport models for transmission and emission CT. Preliminary results are already available. This challenge should be easier than the inverse problem in light tomography, at least for cases in which scatter is not too large.*
- *Creation of reconstruction algorithms for three-dimensional CT and efficient algorithms for cone-beam and helical scanning.*
- *Classification of three-dimensional scanning geometries according to the stability of the inversion problem.*
- *Development of reconstruction algorithms, possibly of Fourier type, for three-dimensional PET. Recent progress has been made by use of the stationary phase principle.*
- *Development of faster methods for computing maximum likelihood estimates with priors, more efficient iterative methods, and methods that exploit symmetries of the scanning geometries through efficient numerical algorithms such as the FFT.*
- *Investigation of preconditioning for nonlinear iterations such as expectation maximization (EM).*
- *Construction of good priors for SPECT and PET computations.*
- *Creation of mathematical attenuation corrections for emission CT, i.e., determination of the attenuation map from the emission data (without transmission measurements). Encouraging mathematical results for two source distributions are available, and simulations with templates have been performed.*
- *Creation of specialized regularization methods, particularly for regularization in time, which would have applications to magnetic and electrical source imaging.*
- *Reconstruction of functions under global shape information using templates. A typical application is the reconstruction of attenuation maps for emission CT and magnetic and electrical source imaging.*
- *Reconstruction of a function from irregularly spaced samples of its Fourier transform, which has applications to CT and MRI.*
- *Reconstruction of a function in \mathbb{R}^3 from integrals over almost-planar surfaces. There are applications to MRI data collected with imperfect magnets.*
- *Reconstruction of vector fields.*

5.8 Wavelet in medicina e biologia

Una immagine medica, come un generico altro segnale, una volta acquisita, deve essere opportunamente analizzata, ossia efficientemente codificata, compressa, filtrata, ricostruita, descritta, semplificata.

A questo scopo, sono a disposizione da tempo numerosi strumenti. Probabilmente il più noto tra questi è l'*Analisi di Fourier*, che 'decompone' un segnale nelle sue 'componenti sinusoidali' di differenti frequenze.²⁴ In maniera per ora formale, un segnale $f(t)$ (nelle applicazioni, la variabile indipendente t può corrispondere sia ad una variabile temporale, come nel caso delle serie temporali, sia ad una variabile spaziale, come nel caso delle immagini), periodico su $(0, 2\pi)$ è rappresentato dal seguente sviluppo in serie (di Fourier)

$$\frac{a_0}{2} + \sum_{k=1}^{\infty} (a_k \cos kt + b_k \sin kt) \quad (5.52)$$

ove

$$a_k = \frac{1}{\pi} \int_0^{2\pi} f(t) \cos(kt) dt, \quad k = 0, 1, \dots, \quad b_k = \frac{1}{\pi} \int_0^{2\pi} f(t) \sin(kt) dt, \quad k = 1, \dots$$

Tale sviluppo è estremamente utile perché evidenzia il contenuto del segnale in termini di frequenza.²⁵ In effetti, si può pensare all'analisi di Fourier come ad una tecnica matematica

²⁴Il résultat [...] que si l'on propose une fonction $f(x)$, dont la valeur est représentée dans un intervalle déterminé, depuis $x = 0$ jusqu'à $x = X$, par l'ordonnée d'une ligne courbe tracée arbitrairement on pourra toujours développer cette fonction en une série qui ne contiendra que les sinus, ou les cosinus, ou les sinus et les cosinus des arcs multiple ou les seuls cosinus des multiples impairs. Joseph Fourier (1768–1830), *Théorie analytique de la chaleur*. Chap. III, Sect. VI, Art. 235 (1822). L'uso delle serie trigonometriche nell'analisi appare per la prima volta nei lavori di L. Eulero (1707–1783), in particolare per lo studio della propagazione del suono in un mezzo elastico; a Eulero sono dovute le formule per i coefficienti della rappresentazione delle serie di Fourier (cfr. Nota 25). J.L. Lagrange (1736–1813) pubblica una formula per una serie di seni nel 1762. Nel 1753 D. Bernoulli (1700–1782) esprime la deformazione di una corda vibrante come una serie di seni e coseni aventi come argomenti sia la posizione che il tempo. C.F. Gauss (1777–1855) estende il lavoro di Eulero e di Lagrange, con applicazione al problema della determinazione dell'orbita di alcuni asteroidi a partire da posizioni 'campione'. Nel 1805, in un manoscritto non pubblicato, Gauss sviluppa un algoritmo simile alla *Fast Fourier Transform* (FFT) di Cooley-Tukey.

²⁵Ricordando le identità di Eulero

$$\sin t = \frac{e^{it} - e^{-it}}{2i}, \quad \cos t = \frac{e^{it} + e^{-it}}{2}$$

la (5.52) può essere riscritta nella forma equivalente

$$\sum_{k=-\infty}^{\infty} c_k e^{ikt}, \quad c_k = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} f(t) e^{-ikt} dt, \quad k \in \mathbb{Z}, \quad \begin{cases} a_k &= c_k + c_{-k}, \\ b_k &= i(c_k - c_{-k}) \end{cases} \quad (5.53)$$

ove $\mathbb{Z} = \{\dots, -1, 0, 1, \dots\}$. Posto $c_k = |c_k| e^{i\phi_k}$, si ha l'espressione equivalente

$$|c_0| \cos \phi_0 + 2 \sum_{k=1}^{\infty} |c_k| \cos(kt + \phi_k)$$

Le quantità $2|c_k|^2 = 2|c_{-k}|^2$ ($k \in \mathbb{N}$) e $c_0^2 = a_0^2/4$ sono invarianti per traslazione e l'insieme delle quantità $|c_k|^2$ è chiamato lo spettro di potenza (*power spectrum*) del segnale $f(t)$, mentre la quantità $2|c_k|$, chiamata l'ampiezza (*amplitude*) del segnale, è una misura di quanto la componente armonica k -ma contribuisce al segnale f . L'angolo ϕ_k è chiamato l'angolo di fase (*angle phase*).

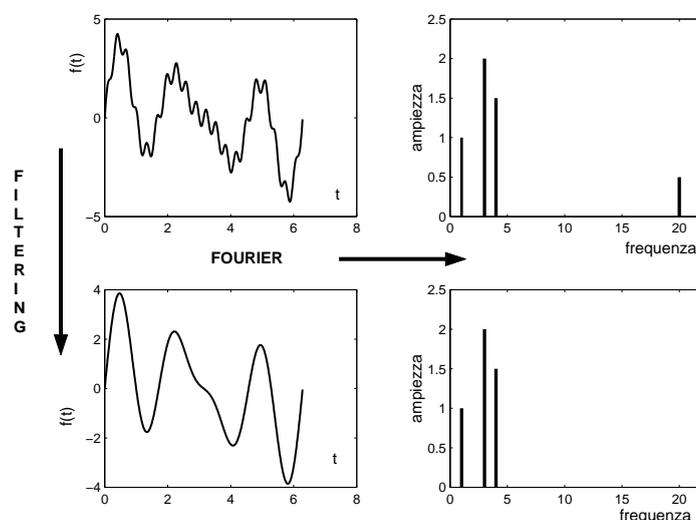


Figura 5.12: L'analisi di Fourier trasforma il dominio-tempo (time-domain) nel dominio-frequenza (frequency-domain). Nella prima figura è rappresentata la funzione $f(t)$, mentre nella seconda sono rappresentati i coefficienti dei termini sinusoidali corrispondenti alle diverse frequenze. Il passaggio dalla prima figura alla terza corrisponde ad un'operazione di filtraggio, ottenuta mediante eliminazione della frequenza più elevata (cfr. seconda e quarta figura).

per *trasformare* il modo di guardare ad un segnale: da uno basato sul tempo, ad uno basato sulla frequenza (cfr. Figura 5.12 per una semplice illustrazione).

Da tale rappresentazione è possibile individuare quali sono le frequenze importanti in un particolare segnale studiando la grandezza dei coefficienti delle varie sinusoidi nella combinazione lineare.

I risultati dell'analisi possono essere utilizzati per 'pulire' (*denoise*), o più in generale 'filtrare' (*filter*), un segnale, ossia per eliminare determinate frequenze, quali ad esempio le più elevate nel caso di presenza nei dati di 'rumori' (*noises*) (cfr. Figura 5.12).

L'analisi di Fourier si rivela uno strumento particolarmente utile nello studio di segnali che si mantengono praticamente invariati nel tempo (*segnali stazionari*). Può essere invece non adeguata nel caso di segnali con caratteristiche *transitorie*, quali bruschi cambiamenti, inizio e fine di particolari eventi, che rappresentano spesso la parte più importante del segnale.²⁶ In effetti, dalla trasformata di Fourier di un segnale non è possibile ricavare *quando* o *dove* un particolare evento ha luogo. Questa è una conseguenza del fatto matematico che le funzioni della 'base' di rappresentazione del segnale (le funzioni sinusoidali) non sono di carattere locale.

Un primo tentativo per ovviare a questo 'difetto' dell'analisi di Fourier è stato fatto da Dennis Gabor (1946) con l'introduzione della STFT (*Short-Time Fourier Transform*). In ma-

²⁶Per segnali 'spaziali', quali le immagini, tali 'bruschi cambiamenti' possono corrispondere, ad esempio, ai contorni di una figura. Come esempio di segnale non stazionario, si pensi all'analisi ECG (elettrocardiogramma). Il contenuto in frequenza dell'ECG varia nel tempo: il complesso QRS è un'onda ad alta frequenza, mentre l'onda T contiene componenti a bassa frequenza. Pertanto, per un'accurata descrizione dei contenuti in frequenza dell'ECG, è essenziale la possibilità di individuare la loro collocazione nel tempo.

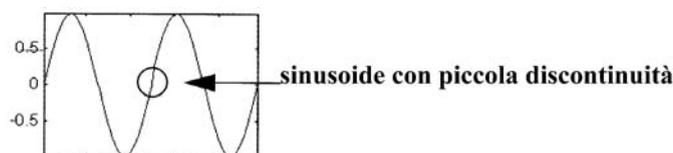


Figura 5.13: Sinusoide con una piccola discontinuità.

niera schematica (l'idea sarà ripresa più in dettaglio nel seguito), l'idea consiste nell'analizzare delle 'piccole' porzioni del segnale per volta, ossia in un opportuno *windowing* del segnale.

La tecnica STFT rappresenta una sorta di compromesso fra i due modi di guardare un segnale: il time-domain e il frequency-domain, nel senso che fornisce un'informazione sia su quando si verifica un particolare evento nel segnale, sia a quali frequenze. Un possibile inconveniente deriva dal fatto che una volta scelta una particolare dimensione per la time-window, tale window è la stessa per tutte le frequenze. Nelle applicazioni sarebbe, invece, auspicabile un approccio più flessibile, nel quale si possa variare la dimensione della window, per determinare accuratamente sia il tempo che la frequenza.

L'analisi *wavelet*²⁷ rappresenta il 'logico' successivo passo: una tecnica 'windowing' con regioni a dimensioni variabili. Essa permette l'uso di 'larghi' intervalli ove si desiderano informazioni su frequenze 'basse' e di intervalli 'più corti' per frequenze più elevate. Di conseguenza gli algoritmi wavelet permettono di trattare i dati a differenti *scale* o *risoluzioni*. Se si guarda ad un segnale con una 'window' ampia, si dovrebbero vedere le caratteristiche più macroscopiche, mentre con una 'window' più piccola si dovrebbero vedere i dettagli. In maniera figurata, nell'analisi wavelet si possono vedere sia le 'foreste' che gli 'alberi'.

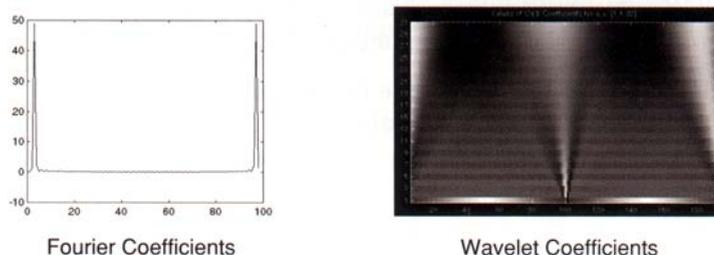


Figura 5.14: Rappresentazione di Fourier e rappresentazione wavelet del segnale rappresentato in Figura 5.13.

Per illustrare in maniera semplice l'abilità dell'analisi wavelet di effettuare un'*analisi locale*, consideriamo (cfr. Figura 5.13, [1136]) un segnale sinusoidale con una piccola discontinuità, corrispondente ad esempio ad un'fluttuazione di potenza o ad un improvviso rumore.

In Figura 5.14 è rappresentato, da una parte il grafico dei coefficienti della rappresentazione di Fourier, e dall'altra quello dei coefficienti della rappresentazione wavelet. Lo spettro di Fourier appare evidentemente piatto con due picchi corrispondenti alle due frequenze: quella

²⁷ *ondelette* in francese, *ondina* in italiano.

principale e quella relativa alla discontinuità. Nella rappresentazione relativa alle wavelet, nell'asse delle ascisse è riportato il tempo e in quella delle ordinate il fattore scala (grosso modo, come vedremo meglio nel seguito, a piccoli valori del fattore scala corrispondono frequenze elevate del segnale); l'intensità del colore indica la grandezza del coefficiente della wavelet (assimilabile all'ampiezza della frequenza nella rappresentazione di Fourier). Per convenzione, a colori più chiari corrispondono coefficienti più grandi. Il grafico fornisce quindi tre informazioni, tra le quali anche la posizione (nel tempo, o nello spazio) delle varie frequenze.

Diamo ora un'idea della tecnica wavelet.

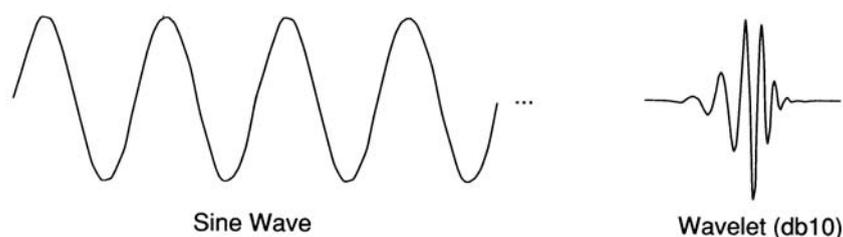


Figura 5.15: Confronto tra base di Fourier e base wavelet.

Una wavelet è una funzione a forma di 'onda' di durata limitata con valore medio nullo.

In Figura 5.15 sono messe a confronto la funzione seno (funzione base per l'analisi di Fourier) ed un esempio di wavelet. Come si vede, a differenza della sinusoidale, la wavelet ha supporto limitato (si annulla al di fuori di un intervallo finito) ed un comportamento irregolare e asimmetrico.

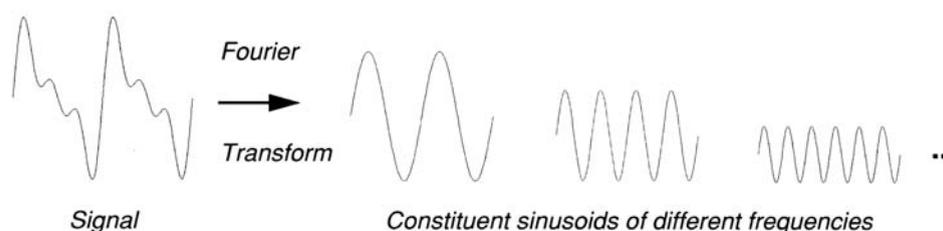


Figura 5.16: Schema della trasformata di Fourier.

Come abbiamo visto in precedenza, l'analisi di Fourier consiste nel decomporre il segnale in onde sinusoidali di varie frequenze (cfr. Figura 5.16). In modo simile, nell'analisi wavelet si decompone il segnale in funzioni che sono ottenute a partire da una wavelet originaria (la *mother wavelet*, del tipo mostrato in Figura 5.15) con operazioni di *shifting* (traslazione) e di *scaling* (cambiamento di scala) (cfr. Figura 5.17). Le operazioni di scaling e di shifting sono illustrate rispettivamente in Figura 5.18 e in Figura 5.19. Lo scaling di una wavelet significa semplicemente un suo 'stiramento' (stretching) o una sua 'compressione' (compressing); lo scaling è misurato dal fattore scala (*scale factor*). Se $\psi(t)$ è la funzione di partenza, $\psi(t/a)$ è la funzione scalata; più piccolo è il fattore scale, e più la wavelet è compressa.

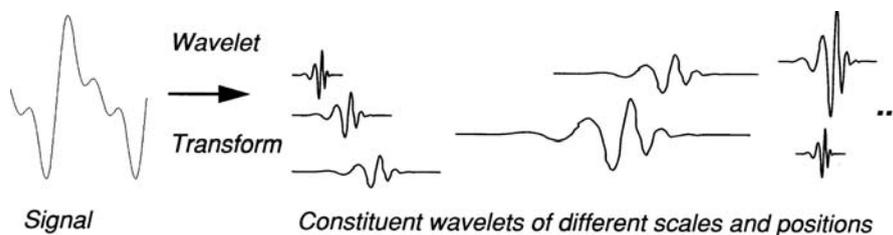


Figura 5.17: Schema della trasformata wavelet.

Le considerazioni precedenti possono essere formalizzate nella seguente definizione (cfr. [800]) che sarà analizzata nei paragrafi successivi.

Definizione 5.11 Una wavelet di classe r , $r \in \mathbb{N}$ è una funzione $\psi \in L^2(\mathbb{R})$ che verifica le seguenti proprietà

- (i) l'insieme delle funzioni $2^{j/2}\psi(2^j x - k)$, $j \in \mathbb{Z}$, $k \in \mathbb{Z}$, forma una base ortonormale di $L^2(\mathbb{R})$.
- (ii) $\partial^s \psi \in L^\infty(\mathbb{R})$, $s = 0, 1, \dots, r$.
- (iii) ψ decresce rapidamente per $|x| \rightarrow \infty$ insieme alle sue derivate di ordine minore o uguale a r .
- (iv) la funzione ψ possiede momenti nulli fino all'ordine r

$$\int_{\mathbb{R}} x^k \psi(x) dx = 0, \quad 0 \leq k \leq r$$

Le funzioni $\psi_{j,k} := 2^{j/2}\psi(2^j x - k)$, $j \in \mathbb{Z}$, $k \in \mathbb{Z}$ sono chiamate wavelets generate dalla 'wavelet mother' ψ . Esse sono ottenute mediante le operazioni di shifts (ossia, traslazioni mediante interi) e di diadic dilation (dilatazioni con potenze di due).

La proprietà (iii) esprime la localizzazione nel dominio dello spazio, mentre la proprietà (ii) indica che la funzione ψ è regolare, e questo comporta, come vedremo nel seguito, la localizzazione nel dominio delle frequenze. Infine, la proprietà (iv) esprime il carattere 'oscillante' della funzione ψ , e quindi delle funzioni $\psi_{j,k}$, inoltre assicura, nell'analisi dei segnali, l'eliminazione di segnali polinomiali.

Come vedremo successivamente, tramite le basi wavelet è possibile ottenere una decomposizione tempo-frequenza di una funzione assegnata. Più precisamente, una funzione $f \in L^2(\mathbb{R})$ può essere espressa come somma pesata di opportune funzioni wavelet $\psi_{j,k}$, $j, k \in \mathbb{Z}$ nel seguente modo

$$f = \sum_{j \in \mathbb{Z}} \sum_{k \in \mathbb{Z}} c_{j,k} \psi_{j,k}$$

ove i coefficienti wavelet $c_{j,k}$ costituiscono la trasformata wavelet di f .

La ‘localizzazione’ in tempo (o spazio) e frequenza rendono l’analisi wavelet uno strumento particolarmente interessante in diverse campi applicativi: dall’analisi dei segnali e delle immagini, alla compressione delle immagini²⁸, al filtraggio di segnali biomedici (cfr. Figura 5.21), al riconoscimento di forme, alla individuazione e stima del ‘trend’ di un segnale,²⁹ alla approssimazione delle soluzioni di equazioni differenziali (cfr. ad esempio [264], [265], [266], [267]), alla determinazione di fenomeni di flusso interessanti, quali gli shocks e i vortici (cfr. ad esempio [447]).³⁰

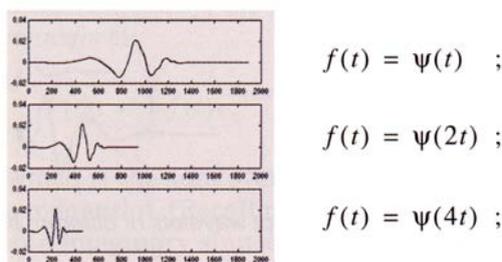


Figura 5.18: Illustrazione dello scaling applicato ad una wavelet.

Da un punto di vista storico, il termine wavelet appare per la prima volta in un lavoro di A. Haar (1909, [505]), mentre il concetto di wavelets, nella sua forma teorica attuale, è stato proposto in [494] (nel contesto della fisica quantistica).

²⁸Segnaliamo nel campo della compressione di immagini un’importante applicazione. Problemi analoghi si hanno per quanto riguarda le immagini biomediche, con applicazioni alla telemedicina e a Internet. “Between 1924 and today, the US Federal Bureau of Investigation has collected about 30 million set of fingerprints. The archive consists mainly of inked impressions on paper cards. Facsimile scans of the impressions are distributed among law enforcement agencies, but the digitization quality is often low. Because a number of jurisdictions are are experimenting with digital storage of the prints, incompatibilities between data formats have recently become a problem. This problem led to a demand in the criminal justice community for a digitization and a compression standard.

In 1993, the FBI’s Criminal Justice Information Services Division developed standards for fingerprint digitization and compression in cooperation with the National Institute of Standards and Technology, Los Alamos National Laboratory, commercial vendors, and criminal justice communities ([134]).

Let’s put the data storage problem in perspective. Fingerprint images are digitized at a resolution of 500 pixels per inch with 256 levels of gray-scale information per pixel. A single fingerprint is about 700000 pixels and needs about 0.6Mbytes to store. A pair of hands, then requires about 6 Mbytes of storage. So digitizing the FBI’s current archive would result in about 200 terabytes of data. (Notice that at today’s prices of about \$ 900 per Gbyte for hard-disk storage, the cost of storing these uncompressed images would be about a 200 million dollars.) Obviously, data compression is important to bring these numbers down” ([481]).

²⁹Il valore $Y(t)$ di una serie temporale osservabile al tempo t , viene solitamente pensato come risultato di due differenti componenti non osservabili, il cosiddetto trend $T(t)$ ed una componente stocastica $X(t)$ (chiamata anche il ‘noise process’). Si ha quindi $Y(t) = T(t) + X(t)$. Il trend può essere definito come una funzione regolare non random (deterministica) che rappresenta un movimento a lungo-termini od una sistematica variazione in una serie (cfr. [923]). La determinazione e la stima del trend in presenza di rumori stocastici è un problema molto frequente nelle applicazioni (si pensi ad esempio al problema dello studio dell’evoluzione della temperatura ad esempio nell’emisfero settentrionale, a partire dai rilevamenti nei secoli passati).

³⁰Vi sono, naturalmente, situazioni nelle quali l’uso della trasformata di Fourier rimane più appropriato. In effetti, le wavelet hanno una risoluzione in frequenza inferiore alla trasformata di Fourier. Così, se si vuole caratterizzare il contenuto in frequenza di un segnale (ad esempio, cercare la frequenza esatta di una nota), la trasformata mediante wavelet non è appropriata.

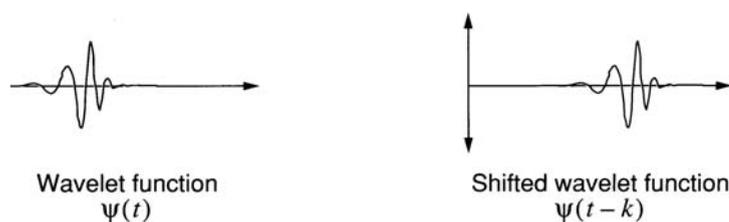


Figura 5.19: Illustrazione dello shifting applicato ad una wavelet.

Successivamente, il settore si è sviluppato in maniera considerevole, sia per quanto riguarda i fondamenti teorici che gli aspetti algoritmici e applicativi. In effetti, le wavelets sono diventate rapidamente uno strumento ‘versatile’ con un elevato contenuto matematico e con un grande potenziale per le applicazioni. L’obiettivo dei paragrafi successivi è quello di introdurre i



Figura 5.20: Impronta digitale del pollice sinistro (FBI, cfr. [link 30](#)). La prima immagine corrisponde all’originale; la seconda è ricostruita, mediante una tecnica wavelet, a partire da una compressione dei dati 26:1.

concetti e i risultati di base, con un particolare rilievo per quanto concerne le applicazioni.

Per un conveniente approfondimento esistono numerose monografie; si vedano ad esempio [222], [223], [1077], [189], [298], [158], [759], [857], [886], [627], [1057], [1110], [1172], [543], [1108], [1059], [1152], [44], [801], [4], [168], [137], [904].

Per le applicazioni in medicina e biologia segnaliamo in particolare [16].

Per un aggiornamento continuo nel settore segnaliamo il [link 26](#); altri [links](#) interessanti: [link 25](#), [link 27](#), [link 28](#), [link 29](#), [link 31](#), [link 32](#).

Tra il numeroso software a disposizione segnaliamo in particolare il Toolbox in Matlab [1136].

Per un’introduzione agli elementi di analisi funzionale utilizzati nel seguito, rinviamo ad esempio a [240] (Appendice F).

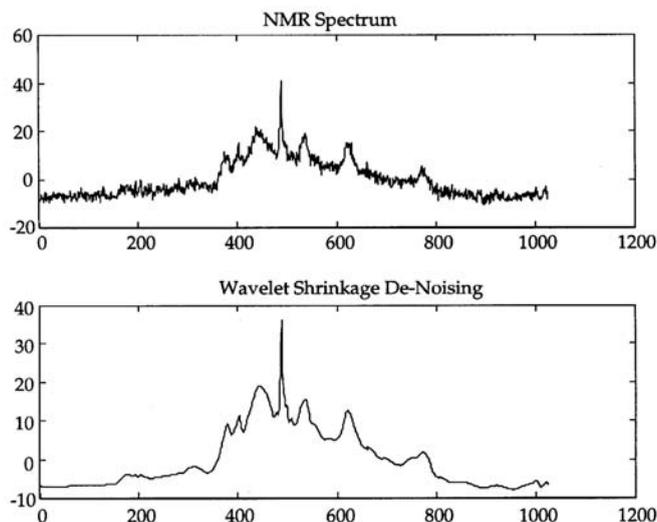


Figura 5.21: ‘Pulitura’ (denoising) di un segnale NMR (nuclear magnetic resonance) ottenuta mediante la tecnica delle wavelets ([481]).

5.8.1 Dall’analisi di Fourier all’analisi wavelet

Introduciamo la notazione

$$L_P^2(0, 2\pi) := \{f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C}, f \text{ di periodo } 2\pi \text{ e } \int_0^{2\pi} |f(x)|^2 dx < +\infty\}$$

L’indice P è per ricordare che le funzioni sono periodiche, ossia $f(x) = f(x - 2\pi)$ quasi ovunque in \mathbb{R} . Munito dell’addizione usuale delle funzioni e della moltiplicazione per uno scalare, $L_P^2(0, 2\pi)$ è uno spazio vettoriale su \mathbb{C} , chiamato lo spazio delle funzioni periodiche con periodo 2π (2π -periodiche) di quadrato sommabile. Per semplicità si è assunto come periodo delle funzioni il numero 2π ; naturalmente, tutto quanto segue si applica, con ovvie modifiche, a funzioni con periodo $a > 0$ generico.

Lo spazio $L_P^2(0, 2\pi)$ munito del prodotto scalare

$$(f, g)^* := \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} f(x) \overline{g(x)} dx$$

è uno spazio di Hilbert.

Si verifica facilmente che le funzioni

$$w_n(x) := e^{inx}, \quad n = \dots, -1, 0, 1, 1, \dots, \quad (5.54)$$

appartengono allo spazio $L_P^2(0, 2\pi)$ e sono ortonormali, ossia

$$(w_n, w_m)^* = \begin{cases} 0 & \text{se } n \neq m \\ 1 & \text{se } n = m \end{cases}$$

E' interessante osservare che l'insieme $\{w_n\}$ è generato mediante un'operazione di *dilation* (dilatazione) da una singola funzione

$$w(x) := e^{ix} = \cos x + i \sin x \quad (5.55)$$

ossia, $w_n(x) = w(nx)$ per tutti gli interi n . Questa operazione è chiamata *integral dilation* (dilatazione mediante interi). Come mostra la relazione di Eulero (5.55), la $w(x)$ è una *sinusoidal wave* (onda sinusoidale) e per ogni intero n con valori assoluti grandi (risp. piccoli), l'onda $w_n(x) = w(nx)$ ha una *frequency* (frequenza) alta (risp. bassa).

Un risultato fondamentale (cfr. per la dimostrazione ad esempio [443]) stabilisce che l'insieme $\{w_n\}$ è una *base* per lo spazio $L_P^2(0, 2\pi)$.

Più precisamente, posto per ogni funzione $f \in L_P^2(0, 2\pi)$

$$c_n = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} f(x) e^{-inx} dx \quad \text{coefficienti di Fourier di } f \quad (5.56)$$

si ha

$$\boxed{f(x) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} c_n e^{inx}} \quad (5.57)$$

(per una rappresentazione equivalente in termini di funzioni seno e coseno, si veda Nota 25) da interpretare nel senso che

$$\lim_{M, N \rightarrow \infty} \int_0^{2\pi} \left| f(x) - \sum_{n=-M}^N c_n e^{inx} \right|^2 dx = 0$$

L'uguaglianza (5.57) è quindi un'uguaglianza in norma $L_P^2(0, 2\pi)$.³¹

Come semplice illustrazione, in Figura 5.22 sono rappresentate le prime quattro somme parziali della serie di Fourier della funzione

$$f(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 \leq x < \pi \\ 0 & \text{se } \pi \leq x < 2\pi \end{cases} \quad (5.58)$$

Essendo la base $\{e^{inx}\}$ ortonormale, dalla rappresentazione (5.57) si ha la seguente uguaglianza, nota come *identità di Parseval*

$$\sum_{n=-\infty}^{\infty} |c_n|^2 = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} |f(x)|^2 dx \quad (5.59)$$

³¹In particolare, essa non significa che, per ciascun valore di x , il numero $f(x)$ sia uguale alla somma della serie del secondo membro. La convergenza puntuale richiede ulteriori ipotesi di regolarità sulla f . Ricordiamo, ad esempio, il seguente risultato (cfr. [443]). Se la funzione f di periodo 2π è continua su \mathbb{R} , con eccezione al più di un numero finito di punti e se la derivata f' è 'continua a pezzi' su $(0, 2\pi)$ (ossia continua su $0, 2\pi$) salvo al più un numero finito di punti, nei quali ammette un limite finito a destra e a sinistra), allora i coefficienti di Fourier verificano la condizione $\sum_{n=-\infty}^{\infty} |c_n(f)| < +\infty$ e la serie di Fourier di f converge uniformemente su \mathbb{R} a f . E' interessante osservare che il risultato può riformulato in questo modo. Se $f \in L_P^2(0, 2\pi)$ ha i coefficienti di Fourier che verificano la condizione $\sum_{n=-\infty}^{\infty} |c_n(f)| < +\infty$, allora la f è continua e la serie di Fourier di f converge uniformemente a f su \mathbb{R} . Più in generale, si ha che se la successione $c_n(f)$ è a decrescenza rapida, ossia $\forall k \in \mathbb{N}$ si ha $|n^k c_n(f)| \rightarrow 0$ per $|n| \rightarrow \infty$, allora la funzione f è indefinitamente derivabile.

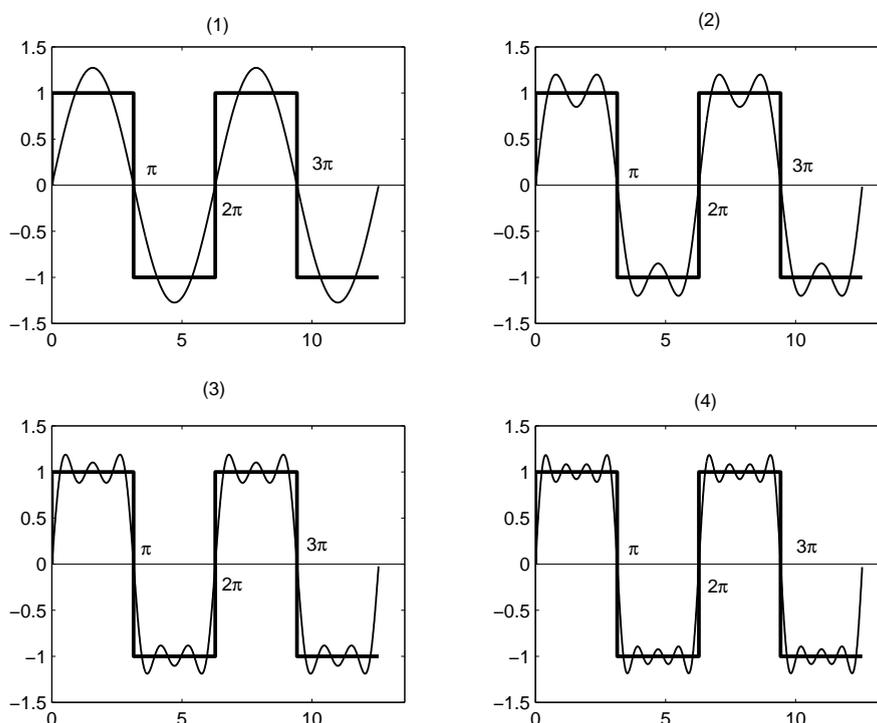


Figura 5.22: Le prime quattro somme parziali dello sviluppo in serie di Fourier della funzione (5.58).

e equivalentemente in termini delle funzioni sinusoidali

$$\frac{1}{4}|a_0|^2 + \frac{1}{2} \sum_{n=1}^{+\infty} (|a_n|^2 + |b_n|^2) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} |f(x)|^2 dx$$

Nel contesto della teoria dei segnali il risultato esprime il fatto che *l'energia di un segnale periodico* è uguale alla somma delle energie delle sue armoniche.

Osservazione 5.3 Dalla (5.59) si ricava immediatamente che due funzioni aventi i medesimi coefficienti di Fourier coincidono in $L^2_P(0, 2\pi)$ (ossia, quasi ovunque).

Data la linearità, la questione può essere ricondotta alla proprietà

$$(f \in L^2_P(0, 2\pi), \quad \forall n \in \mathbb{Z} \quad c_n(f) = 0) \Rightarrow (f = 0 \text{ q.o.})$$

Dalla (5.59) si ha allora

$$\int_0^{2\pi} |f(x)|^2 dx = 0 \Rightarrow f = 0 \text{ q.o. su } (0, 2\pi)$$

In effetti, il risultato può essere invertito, nel senso che dall'unicità dei coefficienti di Fourier ne discende la validità della formula di Parseval. ■

Osservazione 5.4 Se ℓ^2 indica lo spazio di tutte le successioni bi-infinito di quadrato sommabile, ossia $\{c_n\} \in \ell^2$ se e solo se

$$\sum_{n=-\infty}^{\infty} |c_n|^2 < \infty$$

e se la radice quadrata della quantità a primo membro della (5.59) è utilizzata come norma per ℓ^2 , allora lo spazio di funzioni $L^2_{\mathbb{P}}(0, 2\pi)$ e lo spazio di successioni ℓ^2 sono tra loro isometrici. Ritornando allora alla (5.57), si può anche dire che ogni funzione periodica di quadrato sommabile è una ℓ^2 -combinazione lineare di dilatazione intera della funzione della funzione base $w(x) = e^{ix}$. ■

Osservazione 5.5 (Sviluppo in serie di Fourier su un intervallo limitato) Sia (a, b) un intervallo limitato e f una funzione definita su (a, b) . A priori, tale funzione non ammette uno sviluppo in serie di Fourier, in quanto tale sviluppo esiste solo per funzioni definite sull'intero \mathbb{R} e periodiche.

Se, tuttavia, si suppone $f \in L^2(a, b)$ e si considera il suo prolungamento \tilde{f} a \mathbb{R} per periodicità con un periodo $b - a$, allora \tilde{f} ammette uno sviluppo in serie di Fourier. E' tale sviluppo che viene chiamato che viene chiamato sviluppo in serie di Fourier della funzione f sull'intervallo (a, b) .

Vi sono altri modi per ottenere uno sviluppo di f in serie di Fourier. Supponiamo per semplicità di notazioni che l'intervallo di definizione di f sia $(0, b)$. Allora, si può prolungare f a $(-a, a)$ per disparità, e quindi su tutto \mathbb{R} con il periodo $2a$. In questa maniera si ottiene uno sviluppo di solo seni. In modo analogo se si prolunga per parità si ottiene uno sviluppo di soli coseni.

Pertanto, nonostante il fatto che lo sviluppo in serie di Fourier di una funzione periodica sia unico, lo sviluppo in serie di Fourier di una funzione f su un intervallo limitato (a, b) non lo è, in quanto dipende essenzialmente dal modo in cui si effettua il prolungamento periodico su tutta la retta reale. ■

Osservazione 5.6 (Sviluppo di una funzione su una base ortogonale) Come abbiamo visto, lo sviluppo in serie di Fourier è basato sul fatto che il sistema trigonometrico $\{e^{inx}, n \in \mathbb{Z}\}$ è una base ortogonale dello spazio di Hilbert $L^2(0, 2\pi)$.

Naturalmente, prendendo in considerazione altri sistemi di funzioni ortogonali è possibile ottenere forme differenti di sviluppo in serie. In particolare, segnaliamo i sistemi dei polinomi ortogonali: Legendre, Chebichev, Laguerre, Hermite. Per questi aspetti, si veda ad esempio [240]. ■

Osservazione 5.7 (Calcolo dei coefficienti di Fourier) Si suppone di conoscere il periodo a della funzione f , insieme ad un numero finito N di suoi valori in punti equidistanti sul periodo

$$f\left(k \frac{a}{N}\right) = y_k \quad \text{per } k = 0, 1, 2, \dots, N - 1$$

Ossia, il segnale è campionato agli intervalli di tempo (o spazio) regolarmente spazati a/N . Da essi si vuole ricavare un'approssimazione dei coefficienti di Fourier c_n di f . Supporremo che f sia tale da avere convergenza puntuale della serie di Fourier e che in un punto di discontinuità x si abbia

$$f(x) = (f(x+) + f(x-)) / 2$$

Avendo a disposizione N dati è logico cercare di calcolare N coefficienti c_n . Dal momento che tali coefficienti tendono a zero quando n tende all'infinito, si scelgono i c_n per $n = -N/2, \dots, N/2 - 1$ (o un intervallo centrato se N è dispari).

Si tratta pertanto di calcolare in modo approssimato l'integrale

$$c_n = \frac{1}{a} \int_0^a f(x) e^{-2i\pi n \frac{x}{a}} dx \quad (5.60)$$

che è la generalizzazione della formula (5.57) al caso di un periodo a qualunque.

1° metodo Utilizzando la formula di quadratura dei trapezi si ha

$$c'_n = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} y_k e^{-2i\pi n \frac{k}{N}} = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} y_k \omega_N^{-nk} \quad (5.61)$$

ove $\omega_N = e^{2i\frac{\pi}{N}}$.

2° metodo Si calcolano i coefficienti di Fourier, indicati con c_n^N del polinomio trigonometrico

$$p(x) = \sum_{n=-\frac{N}{2}}^{\frac{N}{2}-1} c_n^N e^{2i\pi n \frac{x}{a}} \quad (5.62)$$

che interpola f nei punti $k\frac{a}{N}$, $k = 0, 1, \dots, N-1$. Come c_n^N , c_n^N è una approssimazione di c_n . Imponendo le condizioni di interpolazione, si ottiene il sistema lineare

$$\sum_{n=-\frac{N}{2}}^{\frac{N}{2}-1} c_n^N \omega_N^{nk} = y_k \quad k = 0, 1, \dots, N-1$$

che può essere risolto esplicitamente.

Sorprendentemente, i due metodi portano agli stessi risultati, ossia $c_n^N = c_n^N$ per $-N/2 \leq n < N/2$. In definitiva, si hanno le seguenti formule

$$\begin{cases} y_k = \sum_{n=0}^{N-1} Y_n \omega_N^{nk} & k = 0, 1, \dots, N-1 \\ Y_k = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} y_n \omega_N^{-nk} & n = 0, 1, \dots, N-1 \end{cases} \quad (5.63)$$

con

$$c_n \approx c_n^N = \begin{cases} Y_n & \text{se } 0 \leq n < \frac{N}{2} \\ Y_{n+N} & \text{se } -\frac{N}{2} \leq n < 0 \end{cases}$$

Le formule (5.63) definiscono una trasformazione \mathcal{F}_N da \mathbb{C}^N in se stesso, chiamata trasformata di Fourier discreta di ordine N . Si tratta di una trasformazione lineare biettiva con

$$\mathbf{y} = \Omega_N \mathbf{Y} \iff \mathbf{Y} = \Omega_N^{-1} \mathbf{y}$$

con

$$\Omega_N^{-1} = \frac{1}{N} \overline{\Omega}_N$$

e Ω_N matrice di elementi ω_N^{nk} , per $n, k = 0, 1, \dots, N-1$.

Si può mostrare la seguente identità

$$\sum_{k=0}^{N-1} |y_k|^2 = N \sum_{n=0}^{N-1} |Y_n|^2$$

che esprime il fatto che la trasformata di Fourier discreta è una isometria dello spazio \mathbb{C}^N in se stesso e che un errore quadratico di ϵ sui dati y_k si trasmette in un errore quadratico ϵ/N sui risultati. Il calcolo numerico è quindi stabile.

Ricordiamo un altro risultato interessante. Supponiamo per semplicità che la funzione $f(x)$ abbia uno sviluppo in serie assolutamente convergente, ossia che

$$\sum_{n=-\infty}^{+\infty} |c_n| < +\infty$$

Basta, ad esempio, che f , periodica di periodo a , sia continua su \mathbb{R} e ammetta su $[0, a]$ una derivata, salvo eventualmente un numero finito di punti e f' sia continua a pezzi su $[0, a]$. Si ha allora

$$c_n^N = \sum_{q=-\infty}^{+\infty} c_{n+qN}$$

che esprime i coefficienti approssimati in funzione dei coefficienti esatti! Da tale relazione si ricava la seguente espressione dell'errore

$$c_n^N - c_n = \sum_{q \neq 0} c_{n+qN}$$

dalla quale si ricava l'informazione che, per N fissato, l'approssimazione è tanto migliore quanto più rapidamente i coefficienti c_n tendono a zero per n che tende all'infinito, ossia quanto più la funzione è regolare.

Il calcolo del vettore \mathbf{Y} mediante le formule (5.63) richiede $(N-1)^2$ moltiplicazioni complesse e $N(N-1)$ addizioni complesse, se si suppone di avere memorizzato i valori ω_N^j che sono seni e coseni di archi noti.

Una data fondamentale per l'utilizzo della trasformata di Fourier discreta è il 1965, quando Cooley e Tuckey hanno introdotto un algoritmo molto più economico (numero delle operazioni di ordine $N \log_2 N$), anziché N^2)³², chiamato trasformata di Fourier rapida (FFT, fast Fourier transform), che tiene conto della forma particolare della matrice della trasformazione, costruita a partire dalle radici dell'unità.

Rinviando alla bibliografia specializzata per una descrizione più dettagliata (cfr. ad esempio [854], o anche [240], Cap. 2), diamo un'idea dell'algoritmo.

Supponiamo N pari, $N = 2m$ e raggruppiamo in (5.63) i termini rispettivamente di indice par e dispari. Si ha

$$Y_k = \frac{1}{2}(P_k + \omega_N^{-k} I_k)$$

ove

$$P_k = \frac{1}{m}(y_0 + y_2 \omega_N^{-2k} + \dots + y_{N-2} \omega_N^{-(N-2)k})$$

$$I_k = \frac{1}{m}(y_1 + y_3 \omega_N^{-2k} + \dots + y_{N-1} \omega_N^{-(N-2)k})$$

Osservando che

$$P_{k+m} = P_k; \quad I_{k+m} = I_k; \quad \omega_N^{-(k+m)} = -\omega_N^{-k}$$

si ha una prima idea per economizzare

fase 1. si calcola P_k e $\omega_N^{-k} I_k$.

fase 2. si forma $Y_k = \frac{1}{2}(P_k + \omega_N^{-k} I_k)$.

fase 3. se ne deduce $Y_{k+m} = \frac{1}{2}(P_k - \omega_N^{-k} I_k)$ per $k = 0, 1, \dots, m-1$

La fase 1. costa $2(m-1)^2 + m - 1$, ossia circa $\frac{1}{2}N^2$, mentre le fasi 2. e 3. non richiedono moltiplicazioni.

Osserviamo ora che P_k e I_k sono a loro volta due trasformate di Fourier discrete di ordine metà $m = N/2$, indipendenti l'una dall'altra.

Non rimane quindi che iterare la decomposizione precedente. Supponendo N una potenza di 2, $N = 2^p$, si può proseguire fino ad ottenere delle trasformate discrete di ordine due che possono essere calcolate facilmente. ■

³²Ad esempio, per $N = 1024$ con la FFT sono richieste 4097 moltiplicazioni, contro le 1046259 richieste dal calcolo diretto, con un rapporto di 1/255!

Fino a questo punto abbiamo considerato segnali periodici su \mathbb{R} o su intervalli limitati e prolungati su tutto \mathbb{R} per periodicità. Consideriamo ora segnali a energia finita su \mathbb{R} , descritti cioè da funzioni appartenenti allo spazio $L^2(\mathbb{R})$, delle funzioni misurabili sull'asse reale \mathbb{R} con

$$\int_{-\infty}^{\infty} |f(x)|^2 dx < \infty$$

Chiaramente, i due spazi di funzioni $L^2_P(0, 2\pi)$ e $L^2(\mathbb{R})$ sono differenti. In particolare, le funzioni 'waves' w_n , che abbiamo visto generare lo spazio $L^2_P(0, 2\pi)$ non appartengono a $L^2(\mathbb{R})$.

In effetti, le funzioni 'waves' che possono generare lo spazio $L^2(\mathbb{R})$ devono tendere a zero a $\pm\infty$, e per le applicazioni tale decadimento a zero dovrebbe essere 'molto rapido'.

Questo è il motivo per cercare 'small waves' (a supporto piccolo)³³, o *wavelets*, per generare $L^2(\mathbb{R})$.

Così come le funzioni $w_n(x)$ sono tutte ottenute dalla stessa funzione $w(x) = e^{ix}$ per 'dilatazione', e quindi in sostanza $L^2_P(0, 2\pi)$ è generato da una singola funzione, si vuole che una singola funzione ψ possa generare tutto $L^2(\mathbb{R})$.

Tenendo conto che la funzione ψ dovrebbe tendere a zero rapidamente all'infinito, la copertura dell'intera retta può essere, ovviamente, ottenuta mediante un'operazione di *shift*.

In definitiva, a partire da una 'small wave' ψ , per generare $L^2(\mathbb{R})$ si può considerare la seguente famiglia di 'small waves'

$$\boxed{\psi(2^j x - k), \quad \text{con } j, k \in \mathbb{Z}} \quad (5.64)$$

ottenute mediante una *binary dilation* (dilatazione di 2^j) ed una *dyadic translation* (di $k/2^j$). La scelta delle potenze di 2 per descrivere le differenti frequenze (differenti 'ottave' in musica) corrisponde a motivi di efficienza computazionale.

Osservando che per ogni $f \in L^2(\mathbb{R})$ e per ogni $j, k \in \mathbb{Z}$ si ha

$$\|f(2^j \cdot -k)\|_2 = \left\{ \int_{-\infty}^{\infty} |f(2^j x - k)|^2 dx \right\}^{1/2} = 2^{-j/2} \|f\|_2$$

si ha che, se una funzione $\psi \in L^2(\mathbb{R})$ ha una lunghezza (nella norma di $L^2(\mathbb{R})$) unitaria, allora anche tutte le funzioni

$$\boxed{\psi_{j,k}(x) := 2^{j/2} \psi(2^j x - k)} \quad j, k \in \mathbb{Z} \quad (5.65)$$

hanno lunghezza unitarie, ossia

$$\|\psi_{j,k}\|_2 = \|\psi\|_2 = 1, \quad j, k \in \mathbb{Z} \quad (5.66)$$

Per semplicità, considereremo dapprima basi per lo spazio $L^2(\mathbb{R})$ costituite da funzioni del tipo (5.65) e ortogonali.

Definizione 5.12 Una funzione $\psi \in L^2(\mathbb{R})$ è una *wavelet ortogonale*, se la famiglia $\{\psi_{j,k}\}$, definita in (5.65), è una base ortonormale di $L^2(\mathbb{R})$; ossia

$$(\psi_{j,k}, \psi_{l,m}) = \delta_{j,l} \cdot \delta_{k,m}, \quad j, k, l, m \in \mathbb{Z}$$

³³Naturalmente, la localizzazione è ottenuta non senza qualche 'inconveniente'. In particolare, si perde la proprietà più importante della base $\{e^{inx}\}$. Rispetto ad una base wavelet l'operatore di derivazione l'operatore non è diagonale, ossia le wavelets non sono autofunzioni di $\partial/\partial x$.

(ove $\delta_{j,k} = 1$ per $j = k$ e $= 0$ per $j \neq k$) e ogni $f \in L^2(\mathbb{R})$ può essere scritta come

$$f(x) = \sum_{j,k=-\infty}^{\infty} c_{j,k} \psi_{j,k}(x) \quad (5.67)$$

ove la convergenza in (5.67) è in $L^2(\mathbb{R})$, ossia

$$\lim_{M_1, N_1, M_2, N_2 \rightarrow \infty} \left\| f - \sum_{j=-M_2}^{N_2} \sum_{k=-M_1}^{N_1} c_{j,k} \psi_{j,k} \right\|_2 = 0$$

La rappresentazione di f in (5.67) è chiamata una serie di wavelet (*wavelet series*). I coefficienti wavelet (analoghi ai coefficienti di Fourier in (5.56)) $c_{j,k}$ sono dati da

$$c_{j,k} = (f, \psi_{j,k}) \quad (5.68)$$

Se definiamo la seguente trasformazione integrale W_ψ su $L^2(\mathbb{R})$

$$(W_\psi f)(b, a) := |a|^{-\frac{1}{2}} \int_{-\infty}^{\infty} f(x) \overline{\psi\left(\frac{x-b}{a}\right)} dx, \quad f \in L^2(\mathbb{R}), \quad a, b \in \mathbb{R}, \quad a > 0 \quad (5.69)$$

si ha

$$c_{j,k} = (W_\psi f) \left(\frac{k}{2^j}, \frac{1}{2^j} \right) \quad (5.70)$$

La trasformazione lineare W_ψ è chiamata la trasformata wavelet integrale (IWT, *integral wavelet transform*³⁴) relativa alla wavelet ‘basic’ ψ . Il coefficiente wavelet (j, k) -mo di f è, quindi, dato dalla trasformata wavelet integrale di f nella posizione diadica $b = k/2^j$ con dilatazione binaria $a = 2^{-j}$. E’ da sottolineare il fatto che la stessa wavelet ψ è usata sia per generare la serie wavelet (5.67) che per definire la trasformata integrale (5.69).

Discuteremo nel seguito il parallelo tra la trasformata wavelet e la trasformata (integrale) di Fourier, un’altra importante componente dell’analisi di Fourier.

Ora, allo scopo di introdurre le principali caratteristiche della decomposizione wavelet, esamineremo in dettaglio un esempio ‘storico’ di wavelet ortogonale: la funzione di Haar ([505]).

5.8.2 Le wavelets di Haar

La funzione di Haar è definita nel seguente modo

$$H(x) := \begin{cases} 1 & \text{per } 0 \leq x < \frac{1}{2} \\ -1 & \text{per } \frac{1}{2} \leq x < 1 \\ 0 & \text{altrove} \end{cases} \quad (5.71)$$

Utilizzando la funzione caratteristica di un insieme, una definizione equivalente è: $H(x) := \chi_{[0,1/2)} - \chi_{[1/2,1)}$. Per traslazione e dilatazione si hanno le funzioni (cfr. Figura 5.23)

$$\psi_{j,k} := 2^{j/2} H(2^j \cdot -k), \quad j, k \in \mathbb{Z} \quad (5.72)$$

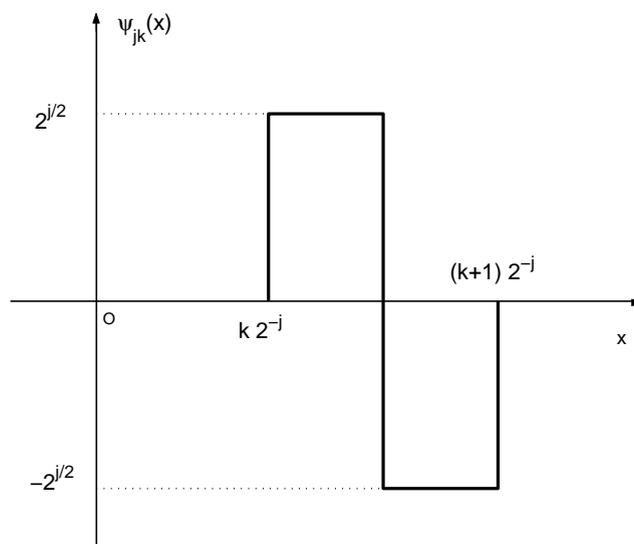


Figura 5.23: Il sistema ortogonale di Haar.

con supporto nell'intervallo diadico $I_{j,k} := [k2^{-j}, (k+1)2^{-j})$, e che possono, ad esempio, essere generate mediante la seguente semplice funzione MATLAB

```
function y=haar(x,j,k)
y=zeros(size(x));
t=(2^j)*x-k; jm=2^(j/2);
I=find(t>=0 & t< 0.5); II=find(t>=0.5 & t<1);
y(I)=jm; y(II)-jm;
```

Dimostriamo³⁵ che il sistema $\{\psi_{i,k}\}, j, k \in \mathbb{Z}$ è un *sistema ortonormale completo* in $L^2(\mathbb{R})$.

DIMOSTRAZIONE. La proprietà di ortonormalità si dimostra facilmente. I effetti, date due funzioni $\psi_{j,k}, \psi_{j',k'}$, con $j' \geq j$ e $(j, k) \neq (j', k')$, si hanno due possibilità. La prima è che i due intervalli diadici $I_{j,k}$ e $I_{j',k'}$ siano disgiunti, nel qual caso $\int_{\mathbb{R}} \psi_{j,k} \psi_{j',k'} dx = 0$ (dal momento che la funzione integranda è identicamente nulla). Oppure, si ha $j' > j$ e $I_{j',k'}$ è contenuto in una della metà J di $J_{j,k}$. In questo caso, $\psi_{j,k}$ è costante su J , mentre $\psi_{j',k'}$ assume i valori ± 1 ugualmente distribuiti sul suo supporto. Da qui, ancora $\int_{\mathbb{R}} \psi_{j,k} \psi_{j',k'} dx = 0$.

Dimostriamo ora che il sistema $\{\psi_{i,k}\}, j, k \in \mathbb{Z}$ è *completo* in $L^2(\mathbb{R})$. La dimostrazione introduce il concetto di *multiresolution analysis* (MRA), il principale strumento per costruire wavelets.

Indichiamo con $\mathcal{S} := \mathcal{S}^0$ il sottospazio di $L^2(\mathbb{R})$ delle *funzioni costanti a tratti su intervalli con estremi interi*, ossia costanti su ciascun intervallo $[j, j+1), j \in \mathbb{Z}$. Se $S \in \mathcal{S}$, la traslata (lo *shift*) $S(\cdot + r), r \in \mathbb{Z}$ appartiene ancora a \mathcal{S} . Lo spazio \mathcal{S} è quindi *shift-invariant*. Una *base ortonormale* di \mathcal{S} è ottenuta mediante gli shifts della funzione $\phi := \chi_{[0,1]}$ (nota nell'ambito della MRA come *scaling function*). In effetti, una qualsiasi $S \in \mathcal{S}$ ha un'unica rappresentazione

$$S = \sum_{k \in \mathbb{Z}} c(k) \phi(\cdot - k), \quad \{c(k)\} \in \ell^2(\mathbb{Z}) \quad (5.73)$$

³⁴La nozione di 'integral wavelet transform' (IWT) è stata introdotta per la prima volta da Grossmann e Morlet [494], sebbene le tecniche che sono alla base dell'uso delle traslazioni e dilatazioni possono essere fatte risalire a Calderón [178] nello studio degli operatori integrali singolari.

³⁵La dimostrazione è 'riservata' ai matematici.

Con dilatazioni, si costruiscono i seguenti spazi, corrispondenti a *scale* differenti

$$\mathcal{S}^j := \{S(2^j \cdot) \mid S \in \mathcal{S}\}, \quad j \in \mathbb{Z}$$

Ossia, \mathcal{S}^k è il sottospazio di $L^2(\mathbb{R})$ delle funzioni costanti a tratti con i punti di suddivisione dati dagli interi diadici $k2^{-j}$.

L'insieme delle funzioni

$$\phi_{j,k} := 2^{j/2} \phi(2^j \cdot -k) = 2^{j/2} \phi(2^j(\cdot - k2^{-j})), \quad k \in \mathbb{Z}$$

shifts diadici normalizzati della funzione $\phi(2^j \cdot)$ con passo $k2^{-j}$, $k \in \mathbb{Z}$, è una base ortonormale di \mathcal{S}^j .

Per evitare possibili confusioni, osserviamo che la totalità delle funzioni $\psi_{j,k}$ *non* è una base per lo spazio $L^2(\mathbb{R})$, in quanto vi è ridondanza. Per esempio, $\phi = (\psi_{1,0} + \psi_{1,1})/\sqrt{2}$.

Chiaramente si ha $\mathcal{S}^j \subset \mathcal{S}^{j+1}$, ossia gli spazi \mathcal{S}^j diventano 'thicker' per j che aumenta e 'thinner' per j che diminuisce; essi rappresentano quindi i 'dettagli'.

Siamo interessati agli spazi limite

$$\mathcal{S}^\infty := \overline{\bigcup \mathcal{S}^j} \quad \text{e} \quad \mathcal{S}^{-\infty} := \bigcap \mathcal{S}^j \quad (5.74)$$

in quanto tali spazi sono la chiave per mostrare che la base di Haar è completa. Dimostriamo che

$$\mathcal{S}^\infty = L^2(\mathbb{R}) \quad \text{e} \quad \mathcal{S}^{-\infty} = \{0\} \quad (5.75)$$

Il primo risultato è equivalente al fatto che una qualsiasi funzione in $L^2(\mathbb{R})$ può essere approssimata arbitrariamente bene (nella norma $L^2(\mathbb{R})$) mediante le funzioni costanti a tratti di \mathcal{S}^j , per j sufficientemente grande. Ad esempio, è sufficiente approssimare $f \in L^2(\mathbb{R})$ mediante la sua migliore approssimazione in \mathcal{S}^j . Tale approssimazione è data dalla proiezione ortogonale P_j da $L^2(\mathbb{R})$ su \mathcal{S}^j , e come è facile vedere si ha

$$P_j f(x) = \frac{1}{|I_{j,k}|} \int_{I_{j,k}} f dx, \quad x \in I_{j,k}, j, k \in \mathbb{Z}$$

Per verificare il secondo risultato in (5.75), supponiamo che $f \in \mathcal{S}^j$. Allora, f è costante su ciascuno di $(-\infty, 0)$ e $[0, \infty)$ e poiché $f \in L^2(\mathbb{R})$, si ha $f = 0$ quasi ovunque su ciascuno di questi intervalli.

Ora, consideriamo ancora l'operatore di proiezione P_j da $L^2(\mathbb{R})$ su \mathcal{S}^j . Dalla (5.75) si ha $P_j f \rightarrow f$, per $j \rightarrow \infty$. Si ha anche $P_j \rightarrow 0$, per $j \rightarrow -\infty$. Infatti, in caso contrario si potrebbe trovare una costante $C > 0$ ed una sottosuccessione $j_r \rightarrow -\infty$ per la quale $\|P_{j_r} f\|_2 \geq C$ per tutti i j_r . Ma, $\|P_{j_r} f\|_2 \leq \|f\|_2$ per la compattezza debole di $L^2(\mathbb{R})$, si può assumere che $P_{j_r} f \rightarrow g$ nella topologia debole, con $g \in L^2(\mathbb{R})$. Ora, per ogni $m \in \mathbb{Z}$ tutte le funzioni $P_{j_r} f$ appartengono a \mathcal{S}^m per j_r sufficientemente grandi e negativi. Poiché \mathcal{S}^m è chiuso nella topologia debole, $g \in \mathcal{S}^m$. Pertanto $g \in \mathcal{S}^m$ implica $g = 0$ quasi ovunque. Questo porta ad una contraddizione, in quanto per l'ortogonalità si ha

$$\int_{\mathbb{R}} |P_{j_r} f|^2 dx = \int_{\mathbb{R}} \bar{f} P_{j_r} f dx \rightarrow \int_{\mathbb{R}} \bar{f} g dx = 0$$

Ne segue che ogni $f \in L^2(\mathbb{R})$ può essere rappresentata mediante le serie

$$f = \sum_{j \in \mathbb{Z}} (P_j f - P_{j-1} f) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} Q_j f, \quad \text{ove } Q_{j-1} := P_j - P_{j-1} \quad (5.76)$$

dal momento che le somme parziali $P_r f - P_{-r} f$ di tale serie tendono a f per $r \rightarrow \infty$.

Per terminare la dimostrazione, si utilizzano le seguenti osservazioni sugli operatori di proiezione. Se $Y \subset X$ sono due sottospazi chiusi di $L^2(\mathbb{R})$ e P_X e P_Y sono due operatori di proiezione ortogonali su tali spazi, allora $Q := P_X - P_Y$ è l'operatore di proiezione ortogonale dallo spazio $L^2(\mathbb{R})$ su $X \ominus Y$, il complemento di Y in X (il risultato segue dalla identità $P_X P_Y = P_Y$). Allora, l'operatore $Q_{j-1} :=$

$P_j - P_{j-1}$ che appare in (5.76) è l'operatore di proiezione ortogonale su $W^{j-1} := \mathcal{S}^j \ominus \mathcal{S}^{j-1}$. Spazi W^j sono i 'dilatati' dello spazio *wavelet*

$$W := \mathcal{S}^1 \ominus \mathcal{S}^0 \quad (5.77)$$

Dal momento che gli spazi W^j per $j \in \mathbb{Z}$ sono tra di loro ortogonali, si ha $W^j \perp W^r, j \neq r$ e (5.76) mostra che $L^2(\mathbb{R})$ è la somma diretta degli spazi W^j , ossia

$$L^2(\mathbb{R}) = \bigoplus_{j \in \mathbb{Z}} W^j \quad (5.78)$$

Vediamo ora come si inserisce in tutto questo la funzione di Haar. Il punto principale è che H e le sue traslate $H(\cdot - j)$ formano una base ortonormale per W . Infatti, $H = 2\phi(2\cdot) - P_0(2\phi(2\cdot))$, da cui $H \in \mathcal{S}^1 \ominus \mathcal{S}^0 = W$. D'altra parte, le identità $H + \phi = 2\phi(2\cdot)$ e $\phi - H = 2\phi(2\cdot - 1)$ mostrano che gli shifts di ϕ insieme con gli shifts di H generano tutti gli half-shifts di $\eta := \phi(2\cdot)$. Dal momento che gli half-shifts di $\sqrt{2}\eta$ formano una base ortonormale di \mathcal{S}^1 , gli shifts di H devono essere completi in W .

Per dilatazione, le funzioni $\psi_{j,k}, k \in \mathbb{Z}$ definite in (5.72) formano un sistema ortonormale completo per W^j . Pertanto, si può rappresentare l'operatore di proiezione ortogonale Q_j su W^j nel seguente modo

$$Q_j f = \sum_{r \in \mathbb{Z}} (f, \psi_{j,r}) \psi_{j,r}$$

Utilizzando tale risultato in (5.76), si ha per ogni $f \in L^2(\mathbb{R})$ la decomposizione

$$f = \sum_{j \in \mathbb{Z}} \sum_{k \in \mathbb{Z}} (f, \psi_{j,k}) \psi_{j,k} \quad (5.79)$$

■

Il difetto più evidente della wavelet Haar è la mancanza di regolarità, che si traduce in una 'debole localizzazione' della sua trasformata di Fourier (cfr. Figura 5.24), e questo porta a degli inconvenienti sul comportamento dei coefficienti $c_{j,k}$ della rappresentazione (convergenza molto lenta verso zero per $j \rightarrow \infty$). Nel seguito vedremo come costruire mediante la MRA wavelet ortogonali più regolari.

Fast Haar transform

Nelle applicazioni numeriche della decomposizione di Haar, si deve lavorare con un numero finito di funzioni $\psi_{j,k}$. La scelta di quali funzioni utilizzare avviene spesso nel modo che segue.

Data una funzione $f \in L^2(\mathbb{R})$, si sceglie un numero n e si sostituisce f con $P_n f$, ove P_n è l'operatore di proiezione di $f \in L^2(\mathbb{R})$ su \mathcal{S}^n , lo spazio delle funzioni costanti a tratti in $f \in L^2(\mathbb{R})$ con punti di suddivisione dati dagli interi diadici $k2^{-n}, k \in \mathbb{Z}$. Se f ha supporto compatto, allora $P_n f$ è una combinazione lineare finita delle funzioni caratteristiche $\chi_I, I \in D_n$. Se f non ha supporto compatto, è necessario troncatura tale somma (questo è giustificato dal fatto che $\int_{\mathbb{R} \setminus [-a,a]} |f|^2 dx \rightarrow 0, a \rightarrow \infty$).

Si può ora scrivere

$$P_n f = (P_n f - P_{n-1} f) + \cdots + (P_1 f - P_0) + P_0 f = P_0 f + \sum_{r=0}^{n-1} Q_r f \quad (5.80)$$

che è una decomposizione di Haar finita. Naturalmente, anziché da $P_0 f$ si potrebbe partire da un qualsiasi altro livello di dettagli.

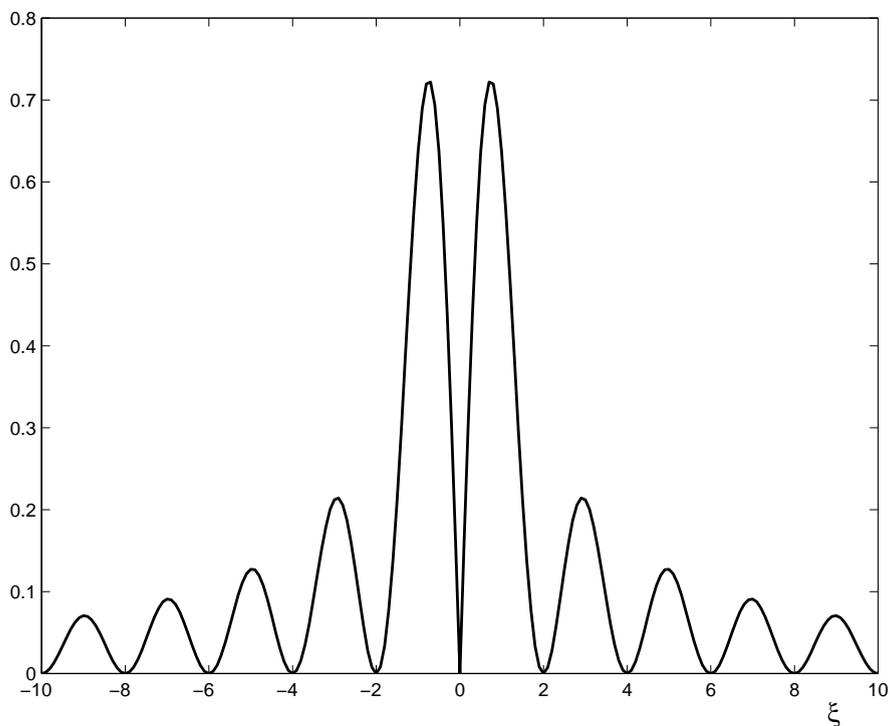


Figura 5.24: Modulo della trasformata di Fourier (spettro d'ampiezza) della wavelet Haar.

La *fast Haar transform* fornisce un metodo efficiente per calcolare i coefficienti degli sviluppi

$$Q_j f = \sum_{k \in \mathbb{Z}} d(j, k) \psi_{j,k}, \quad d(j, k) := (f, \psi_{j,k}) \quad (5.81)$$

e

$$P_j f = \sum_{k \in \mathbb{Z}} c(j, k) \phi_{j,k}, \quad c(j, k) := (f, \phi_{j,k}) \quad (5.82)$$

Si può mostrare facilmente che, noti i coefficienti $c_{j+1,k}$ corrispondenti al livello $j+1$ (risoluzione più bassa), i coefficienti al livello j sono dati dalle formule

$$\begin{aligned} c_{j,k} &= \frac{1}{\sqrt{2}} [c_{j+1,2k} + c_{j+1,2k+1}] \\ d_{j,k} &= \frac{1}{\sqrt{2}} [c_{j+1,2k} - c_{j+1,2k+1}] \end{aligned}$$

che rappresentano la trasformata wavelet rapida (fast wavelet transform, FWT) di Haar.

Inversamente, partendo dai coefficienti $\{c_{0,k}\}$ e $\{d_{j,k}\}$ si possono ricostruire i coefficienti

$\{c_{n,k}\}$ mediante le formule ricorsive

$$\begin{aligned} c_{j+1,k} &= \frac{1}{\sqrt{2}}[c_{j,k} + d_{j,k}] \\ c_{j+1,2k+1} &= \frac{1}{\sqrt{2}}[c_{j,k} - d_{j,k}] \end{aligned}$$

che rappresentano la FWT inversa di Haar.

Funzioni di Haar a più variabili

Vi è un modo semplice per costruire wavelets a più variabili a partire da wavelet ad una variabile assegnate. Nel caso di Haar sia $\phi_0 := \phi = \chi_{[0,1]}$ e $\phi_1 := \psi = H$ e sia \mathcal{V} l'insieme dei vertici del cubo $\Omega := [0, 1]^n$. Per ogni $\mathbf{v} = (v_1, \dots, v_n)$ in \mathcal{V} e $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$, poniamo $\psi_{\mathbf{v}} := \prod_{i=1}^n \phi_{v_i}(x_i)$. L'insieme $\Psi := \{\psi_{\mathbf{v}} \mid \mathbf{v} \in \mathcal{V}, \mathbf{v} \neq \mathbf{0}\}$ è l'insieme delle funzioni di Haar multidimensionali. Tali funzioni, in numero di $2^n - 1$, generano per dilatazione e traslazione una base ortonormale per $L^2(\mathbb{R}^n)$. Ossia, l'insieme delle funzioni $2^{jn/2}\psi_{\mathbf{v}}(2^j \cdot -k), k \in \mathbb{Z}^n, j \in \mathbb{Z}, \mathbf{v} \in \mathcal{V} \setminus \{0\}$, formano una base ortonormale completa per $L^2(\mathbb{R}^n)$.

Un altro modo di vedere le funzioni di Haar multidimensionali consiste nel considerare lo spazio 'shift-invariant' \mathcal{S} delle funzioni costanti a tratti su cubi diadici di lunghezza unitaria su \mathbb{R} . Una base per \mathcal{S} è data dagli shifts di $\chi_{[0,1]^n}$. Osserviamo che lo spazio \mathcal{S} è il prodotto tensoriale degli spazi ad una variabile delle funzioni costanti a tratti con punti di suddivisione interi. L'insieme di tutti gli shifts delle funzioni di Haar $\psi_{\mathbf{v}} \in \Psi$ formano una base ortonormale per lo spazio $W := \mathcal{S}^1 \ominus \mathcal{S}^0$. Le proprietà delle wavelets multivariate, ad esempio la 'fast Haar transform', seguono da quelle della funzione univariata di Haar.

Nel seguito analizzeremo la trasformata integrale wavelet (5.69) come strumento per analizzare un segnale nel dominio tempo-frequenza. In questo studio, utilizzeremo la trasformata di Fourier nello spazio dei segnali a energia finita $L^2(\mathbb{R})$. Ci sembra opportuno richiamarne le proprietà essenziali; per un approfondimento si veda, ad esempio, [466], [1089], [207].

5.8.3 Trasformata di Fourier

Per ogni $p, 1 \leq p < \infty$, con $L^p(\mathbb{R})$ si indica la classe delle funzioni misurabili³⁶ f su \mathbb{R} tali che l'integrale (secondo Lebesgue)

$$\int_{-\infty}^{\infty} |f(x)|^p dx$$

è finito. Ancora, con $L^\infty(\mathbb{R})$ si indica l'insieme delle funzioni limitate quasi ovunque (q.o.), ossia funzioni che sono limitate con eccezione al più di insiemi di misura (di Lebesgue) nulla.

³⁶Un eventuale lettore non particolarmente familiare con la teoria di base di Lebesgue, può considerare ad esempio l'insieme delle funzioni f continue a pezzi. Con ciò si intende la possibile esistenza di punti $\{x_j\}$ in \mathbb{R} , con nessun punto di accumulazione finito e con $x_j < x_{j+1}$ per tutti i j , in modo che la funzione f sia continua su ogni intervallo aperto (x_j, x_{j+1}) , $(-\infty, \min x_j)$ e $(\max x_j, \infty)$, se $\min x_j$ o $\max x_j$ esistono.

Ogni $L^p(\mathbb{R})$, $1 \leq p \leq \infty$ è uno spazio di Banach rispetto alla norma

$$\|f\|_p := \begin{cases} \left(\int_{-\infty}^{\infty} |f(x)|^p dx \right)^{\frac{1}{p}} & \text{per } 1 \leq p < \infty \\ \text{ess sup}_{-\infty < x < \infty} |f(x)| & \text{per } p = \infty \end{cases}$$

Ricordiamo alcune proprietà elementari. In particolare la disuguaglianza di Minkowski

$$\|f + g\|_p \leq \|f\|_p + \|g\|_p \quad (5.83)$$

e la disuguaglianza di Hölder

$$\|fg\|_1 \leq \|f\|_p \|g\|_{\frac{p}{p-1}} \quad (5.84)$$

ove $\frac{p}{p-1}$ è sostituito da 1 quando $p = \infty$. Da (5.84) si ha come caso particolare la disuguaglianza di Schwarz

$$\|fg\|_1 \leq \|f\|_2 \|g\|_2$$

Definizione 5.13 La trasformata di Fourier di una funzione $f \in L^1(\mathbb{R})$ è definita da

$$\hat{f}(\omega) = (\mathcal{F}f)(\omega) := \int_{-\infty}^{\infty} e^{-i\omega x} f(x) dx \quad (5.85)$$

L'integrale in (5.85) ha senso se e solo se $f \in L^1(\mathbb{R})$, dal momento che $|e^{-i\omega x}| = 1$.

Se, ad esempio, $f = \chi_{[-a,a]}$, un calcolo immediato mostra che

$$\hat{f}(\omega) = \begin{cases} 2a & \text{se } \omega = 0 \\ \frac{2 \sin(\omega a)}{\omega} & \text{altrimenti} \end{cases}$$

La funzione \hat{f} non è in $L^1(\mathbb{R})$, in quanto la funzione $|2 \sin(\omega a)/\omega|$ non è integrabile su \mathbb{R} .

Come altro esempio, utile nel seguito, si ha per $a \in \mathbb{R}$ e $a > 0$

$$e^{-ax^2} \xrightarrow{\mathcal{F}} \sqrt{\frac{\pi}{a}} e^{-\frac{\omega^2}{4a}}$$

Alcune delle principali proprietà della trasformata di Fourier sono riassunte nel seguente teorema, per la cui dimostrazione si veda la bibliografia citata.

Teorema 5.9 (Riemann-Lebesgue) Sia $f \in L^1(\mathbb{R})$. Allora la sua trasformata di Fourier \hat{f} è tale che

1. $\hat{f} \in L^\infty(\mathbb{R})$ con $\|\hat{f}\|_\infty \leq \|f\|_1$; quindi, \mathcal{F} è un operatore lineare e continuo da $L^1(\mathbb{R})$ in $L^\infty(\mathbb{R})$
2. \hat{f} è una funzione uniformemente continua su \mathbb{R} ;

3. se esiste la derivata f' di f e $f' \in L^1(\mathbb{R})$, allora

$$\hat{f}'(\omega) = i\omega \hat{f}(\omega); \quad (5.86)$$

4. si ha $\hat{f}(\omega) \rightarrow 0$, per $|\omega| \rightarrow \infty$.

Quando $\hat{f} \in L^1(\mathbb{R})$, allora si può ‘ricuperare’ f da \hat{f} usando la *trasformata di Fourier inversa* definita come segue.

Definizione 5.14 Sia $\hat{f} \in L^1(\mathbb{R})$ la trasformata di Fourier di una funzione $f \in L^1(\mathbb{R})$. Allora la trasformata inversa di Fourier è definita da

$$(\mathcal{F}^{-1}\hat{f})(x) := \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{ix\omega} \hat{f}(\omega) d\omega \quad (5.87)$$

Si ha il seguente importante risultato che giustifica il nome dato alla trasformazione (5.87).

Teorema 5.10 Se f e \hat{f} sono in $L^1(\mathbb{R})$, allora

$$f(x) = (\mathcal{F}^{-1}\hat{f})(x) \quad (5.88)$$

in ogni punto x in cui f è continua.

Osservazione 5.8 (Spazio $\mathcal{S}(\mathbb{R})$) Come si è visto, la trasformata di Fourier di una funzione integrabile non è necessariamente integrabile. E' utile, allora, introdurre un sottospazio di $L^1(\mathbb{R})$ che sia stabile rispetto alla trasformazione di Fourier. Ricordando che una funzione $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C}$ è detta a decrescenza rapida se per ogni $p \in \mathbb{N}$ si ha $\lim_{|x| \rightarrow \infty} |x^p f(x)| = 0$ (ad esempio, la funzione $f(x) = e^{-|x|}$), definiamo il seguente spazio.

Definizione 5.15 Si indica con $\mathcal{S}(\mathbb{R})$ lo spazio vettoriale delle funzioni f di \mathbb{R} che verificano le seguenti proprietà

- i) f è indefinitamente derivabile;
- ii) f e tutte le sue derivate sono a decrescenza rapida.

Si dimostrano facilmente le seguenti proprietà.

- i) $\mathcal{S}(\mathbb{R})$ è stabile per moltiplicazione di un polinomio;
- ii) $\mathcal{S}(\mathbb{R})$ è stabile per derivazione (ossia, $f \in \mathcal{S}(\mathbb{R}) \Rightarrow f' \in \mathcal{S}(\mathbb{R})$);
- iii) $\mathcal{S}(\mathbb{R}) \subset L^1(\mathbb{R})$;
- iv) $\mathcal{S}(\mathbb{R})$ è stabile per trasformazione di Fourier, ossia

$$f \in \mathcal{S}(\mathbb{R}) \Rightarrow \hat{f} \in \mathcal{S}(\mathbb{R})$$

Come conseguenza importante, si ha che il risultato (5.88) è soddisfatto per tutte le funzioni $f \in \mathcal{S}(\mathbb{R})$. Utilizzando la densità dello spazio $\mathcal{S}(\mathbb{R})$ in $L^1(\mathbb{R})$, si può allora dimostrare che se f e \hat{f} sono in $L^1(\mathbb{R})$ allora $f(x)$ è uguale quasi ovunque alla funzione continua $(\mathcal{F}^{-1}\hat{f})(x)$. ■

Convoluzione e trasformata di Fourier

Siano f e g funzioni in $L^1(\mathbb{R})$. Si definisce *convoluzione* (continua) di f e g la seguente funzione

$$h(x) = (f * g)(x) := \int_{-\infty}^{\infty} f(x-y)g(y) dy \quad (5.89)$$

Si ha $h \in L^1(\mathbb{R})$ e

$$\|h\|_1 \leq \|f\|_1 \|g\|_1$$

L'operazione di convoluzione è *commutativa*, ossia $f * g = g * f$ (cambiamento della variabile di integrazione in (5.89)). Si ha pure, per ogni $f, g, z \in L^1(\mathbb{R})$

$$(f * g) * z = f * (g * z)$$

ossia, l'operazione di convoluzione è *associativa*.

Una proprietà importante della trasformata di Fourier è la seguente (conseguenza immediata del teorema di Fubini).

Teorema 5.11 *Siano f e g in $L^1(\mathbb{R})$. Allora*

$$\widehat{(f * g)}(\omega) = \hat{f}(\omega) \cdot \hat{g}(\omega) \quad (5.90)$$

per ogni $\omega \in \mathbb{R}$.

Ricordiamo un'applicazione importante dell'operazione di convoluzione nell'ambito della *regolarizzazione* di una funzione.

Consideriamo, ad esempio, il seguente insieme di funzioni

$$g_\alpha(x) := \frac{1}{2\sqrt{\pi\alpha}} e^{-\frac{x^2}{4\alpha}}, \quad \alpha > 0$$

Si ha naturalmente $g_\alpha \in C^\infty$ (spazio delle funzioni indefinitamente derivabili) e, come abbiamo visto

$$\hat{g}_\alpha(\omega) = e^{-\alpha\omega^2}$$

Inoltre, si dimostra facilmente che se $f \in L^1(\mathbb{R})$, allora $f * g_\alpha \in C^\infty$. Infine, si ha il seguente risultato di convergenza.

Teorema 5.12 *Se $f \in L^1(\mathbb{R})$, allora*

$$\lim_{\alpha \rightarrow 0^+} (f * g_\alpha)(x) = f(x)$$

in ogni punto x ove f è continua.

Trasformata di Fourier di funzioni di quadrato sommabile

L'estensione della nozione di trasformata di Fourier nello spazio $L^2(\mathbb{R})$ può essere ottenuta a partire dal seguente risultato, per la cui dimostrazione rinviamo alla bibliografia citata.

Teorema 5.13 *Sia $f \in L^1(\mathbb{R}) \cap L^2(\mathbb{R})$. Allora la trasformata di Fourier \hat{f} di f è in $L^2(\mathbb{R})$ e soddisfa alla seguente identità di Parseval*

$$\|\hat{f}\|_2^2 = 2\pi \|f\|_2^2 \quad (5.91)$$

Come conseguenza del risultato, si ha che la trasformata di Fourier \mathcal{F} può essere considerata come un *operatore lineare limitato* su $L^1(\mathbb{R}) \cap L^2(\mathbb{R})$ con range (immagine) in $L^2(\mathbb{R})$,

$$L^1(\mathbb{R}) \cap L^2(\mathbb{R}) \xrightarrow{\mathcal{F}} L^2(\mathbb{R})$$

tale che $\|\mathcal{F}\| = \sqrt{2\pi}$. Dal momento che $L^1(\mathbb{R}) \cap L^2(\mathbb{R})$ è denso in $L^2(\mathbb{R})$, \mathcal{F} ha un'estensione che conserva la norma a tutte le $L^2(\mathbb{R})$. Più precisamente, se $f \in L^2(\mathbb{R})$, allora le sue troncate

$$f_N(x) := \begin{cases} f(x) & \text{per } |x| \leq N \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

per $N = 1, 2, \dots$, sono in $L^1(\mathbb{R}) \cap L^2(\mathbb{R})$, e quindi $\hat{f}_N \in L^2(\mathbb{R})$. Si può allora mostrare che $\{\hat{f}_N\}$ è una successione di Cauchy in $L^2(\mathbb{R})$ e per la completezza di $L^2(\mathbb{R})$ esiste una funzione \hat{f}_∞ tale che

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \|\hat{f}_N - \hat{f}_\infty\|_2 = 0$$

Definizione 5.16 *La trasformata di Fourier \hat{f} di una funzione $f \in L^2(\mathbb{R})$ è definita come il limite \hat{f}_∞ di $\{\hat{f}_N\}$; si ha quindi*

$$\hat{f}(\omega) = \lim_{N \rightarrow \infty} \int_{-N}^N e^{-i\omega x} f(x) dx$$

ove il limite è inteso nella norma di $L^2(\mathbb{R})$.

Naturalmente, si può mostrare che la definizione è indipendente dalla sequenza di Cauchy assunta per l'approssimazione, ma l'approssimazione mediante le troncate è spesso utilizzata, in particolare nella teoria dei segnali.

L'identità di Parseval (5.91) continua a valere. Più in generale, si può dimostrare che per ogni $f, g \in L^2(\mathbb{R})$ si ha

$$(f, g)_2 = \frac{1}{2\pi} (\hat{f}, \hat{g})_2 \quad (5.92)$$

La trasformata di Fourier definita su $L^1(\mathbb{R})$ e quella ottenuta per prolungamento su $L^2(\mathbb{R})$ coincidono su $L^1(\mathbb{R}) \cap L^2(\mathbb{R})$.

Per quanto riguarda l'invertibilità dell'operatore trasformata di Fourier in $L^2(\mathbb{R})$ si ha il seguente risultato.

Teorema 5.14 *La trasformata di Fourier \mathcal{F} è una trasformazione biunivoca di $L^2(\mathbb{R})$ in se stesso. In altre parole, a ogni $g \in L^2(\mathbb{R})$, corrisponde una ed una sola $f \in L^2(\mathbb{R})$ tale che $\hat{f} = g$.*

5.8.4 Trasformata wavelet e analisi tempo-frequenza

Se una funzione f in $L^2(\mathbb{R})$ rappresenta un *segnale* (analogico, continuo) con *energia finita*, definita dalla sua norma $\|f\|_2$, allora la trasformata di Fourier (nel senso precisato nel paragrafo precedente)

$$\hat{f}(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{-i\omega t} f(t) dt \quad (5.93)$$

di f rappresenta lo *spettro* di tale segnale. Per il seguito con t e ω indicheremo la variabile tempo (o spazio) e, rispettivamente, la variabile frequenza.

Nell'analisi dei segnali, i segnali sono definiti nel dominio-tempo (*time-domain*), e l'informazione spettrale di tali segnali sono dati nel dominio-frequenza (*frequency-domain*).

Dalla (5.92) si ha

$$\|f\|_2 = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \|\hat{f}\|_2, \quad f \in L^2(\mathbb{R})$$

ossia, l'energia di un segnale è proporzionale al suo contenuto spettrale.

Dalla formula (5.93) si vede che per estrarre dal segnale $f(t)$ l'informazione spettrale $\hat{f}(\omega)$, per un valore particolare di ω , è richiesta la conoscenza del segnale per ogni valore di t (passato e futuro). Inoltre, se un segnale è alterato in un intervallo 'piccolo' di un certo istante t , ne risulta alterato l'intero spettro.³⁷ In definitiva, nello spettro $\hat{f}(\omega)$ tutti gli aspetti temporali, come ad esempio l'inizio e la fine di un segnale o l'istante in cui compare una singolarità, scompaiono.

Per questi motivi, come già discusso nell'introduzione, la trasformata di Fourier può rivelarsi inadeguata nel caso di segnali non stazionari e quando è richiesta un'analisi di segnali in tempo reale, ove il segnale è trattato man mano che arrivano i dati numerici.

In questi casi sarebbe utile riuscire a determinare gli intervalli di tempo che danno l'informazione spettrale relativamente ad ogni intervallo (banda) desiderato di frequenze. Inoltre, poiché la frequenza di un segnale è proporzionale alla lunghezza del suo ciclo, ne segue che per un'informazione sulle alte frequenze l'intervallo di tempo potrebbe essere relativamente breve, mentre per quelle basse l'intervallo potrebbe essere relativamente lungo.

In altre parole, sarebbe utile poter disporre di una finestra tempo-frequenza (time-frequency window) opportunamente 'flessibile', che automaticamente si restringa per le alte frequenze e si allarghi per quelle basse.

Nel seguito esamineremo la possibilità che la trasformata wavelet W_ψ (cfr. (5.69)) possa soddisfare a queste esigenze.

Vedremo che la risposta è affermativa, purché la ψ e la sua trasformata di Fourier $\hat{\psi}$ abbiano un decadimento a zero sufficientemente rapido.

Precisiamo dapprima la nozione di *window function* e di *basic wavelet*.

Definizione 5.17 Una funzione $w \in L^2(\mathbb{R})$ è chiamata una *funzione finestra* (window function) se $tw(t)$ è pure in $L^2(\mathbb{R})$. Il centro (center) t^* e il raggio (radius) Δ_w di una window function w sono definiti come segue

$$t^* := \frac{1}{\|w\|_2^2} \int_{-\infty}^{\infty} t|w(t)|^2 dt \quad (5.94)$$

³⁷Ad esempio, come caso limite, la trasformata di Fourier della distribuzione $\delta(t - t_0)$, con 'supporto' nel punto t_0 , è $e^{-it_0\omega}$, che ricopre l'intero frequency-domain.

e

$$\Delta_w := \frac{1}{\|w\|_2} \left\{ \int_{-\infty}^{\infty} (t - t^*)^2 |w(t)|^2 dt \right\}^{1/2} \quad (5.95)$$

L'ampiezza (width) della window function è allora definita da $2\Delta_w$.

Definizione 5.18 Se $\psi \in L^2(\mathbb{R})$ soddisfa la condizione di 'ammissibilità'

$$C_\psi := \int_{-\infty}^{\infty} \frac{|\hat{\psi}(\omega)|^2}{|\omega|} d\omega < \infty \quad (5.96)$$

allora ψ è chiamata una basic wavelet. In corrispondenza ad ogni basic wavelet ψ , la integral wavelet transform (IWT) su $L^2(\mathbb{R})$ è definita da (cfr. (5.69))

$$(W_\psi f)(b, a) := |a|^{-1/2} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \overline{\psi\left(\frac{t-b}{a}\right)} dt, \quad f \in L^2(\mathbb{R}) \quad (5.97)$$

ove $a, b \in \mathbb{R}$, con $a \neq 0$.

Supponiamo ora che sia ψ che la sua trasformata di Fourier $\hat{\psi}$ siano window functions con centri e raggi dati rispettivamente da $t^*, \omega^*, \Delta_\psi, \Delta_{\hat{\psi}}$.

Osservazione 5.9 Se ψ è una window function, allora ψ è necessariamente in $L^1(\mathbb{R})$; basta applicare, ad esempio, la disuguaglianza di Schwarz al prodotto di $(1+|t|)^{-1}$ e $(1+|t|)w(t)$. La funzione $\hat{\psi}$ è quindi continua. Dalla (5.96) segue allora che $\hat{\psi}(0) = 0$, ossia

$$\int_{-\infty}^{\infty} \psi(t) dt = 0 \quad (5.98)$$

Se ne deduce che il grafico di una basic wavelet è una 'piccola onda' (wavelet).

Osserviamo inoltre che la funzione ψ_H di Haar considerata in precedenza è una window function, ma non lo è la sua trasformata di Fourier $\hat{\psi}_H$, in quanto $t\hat{\psi}_H$ non appartiene a $L^2(\mathbb{R})$. ■

La IWT, come introdotta in (5.97), localizza il segnale f nella 'time-window'

$$[b + at^* - a\Delta_\psi, b + at^* + a\Delta_\psi] \quad (5.99)$$

con centro in $b + at^*$ e ampiezza $2a\Delta_\psi$. Questa, nell'analisi dei segnali, è chiamata *time-localization*; la finestra si restringe per valori piccoli di a e si allarga per valori grandi.

D'altra parte, se poniamo

$$\eta(\omega) := \hat{\psi}(\omega + \omega^*) \quad (5.100)$$

allora η è pure una window function con centro 0 e raggio dato da $\Delta_{\hat{\psi}}$, e dalla identità di Parseval la trasformata wavelet (5.97) diventa

$$(W_\psi f)(b, a) := \frac{a|a|^{-1/2}}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \hat{f}(\omega) e^{ib\omega} \overline{\eta\left(a\left(\omega - \frac{\omega^*}{a}\right)\right)} d\omega \quad (5.101)$$

Pertanto, salvo per la moltiplicazione per $\frac{a|a|^{-1/2}}{2\pi}$ ed uno shift lineare di fase $e^{ib\omega}$, determinato dalla traslazione della time-window, la stessa quantità $(W_\psi f)(b, a)$ fornisce anche l'informazione localizzata dello spettro $\hat{f}(\omega)$ del segnale $f(t)$, con una 'frequency-window'

$$\left[\frac{\omega^*}{a} - \frac{1}{a} \Delta_{\hat{\psi}}, \frac{\omega^*}{a} + \frac{1}{a} \Delta_{\hat{\psi}} \right]$$

con centro in ω^*/a e di ampiezza $2\Delta_{\hat{\psi}}/a$. Questa è chiamata ‘frequency-localization’. Da (5.97) e (5.101) si ricava una *time-frequency window*

$$[b + at^* - a\Delta_{\psi}, b + at^* + a\Delta_{\psi}] \times \left[\frac{\omega^*}{a} - \frac{1}{a} \Delta_{\hat{\psi}}, \frac{\omega^*}{a} + \frac{1}{a} \Delta_{\hat{\psi}} \right] \quad (5.102)$$

per l’analisi time-frequency basata sulla IWT relativa ad una basic wavelet ψ con le condizioni introdotte in precedenza.

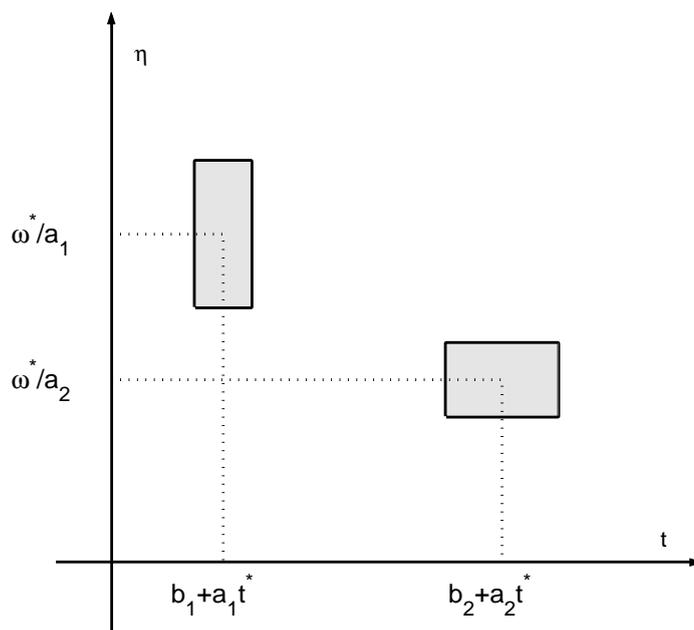


Figura 5.25: Time-frequency windows, $a_1 < a_2$.

Nella discussione che segue il centro ω^* di $\hat{\psi}$ è supposto positivo. In questo modo, si può pensare alla (5.101) come ad una banda di frequenze (o ottava) con center-frequency ω^*/a e bandwidth $2\Delta_{\hat{\psi}}/a$. L’importanza di tale identificazione sta nel fatto che il rapporto

$$\frac{\text{center frequency}}{\text{bandwidth}} = \frac{\omega^*/a}{2\Delta_{\hat{\psi}}/a} = \frac{\omega^*}{2\Delta_{\hat{\psi}}}$$

è indipendente dal fattore scala a ed è chiamata *constant-Q* frequency analysis.

L’importanza della time-frequency window (5.102) è che essa si restringe automaticamente per individuare fenomeni caratterizzati da alte frequenze (cioè, $a > 0$ piccoli) e si allarga per investigare comportamenti con bassa frequenza (cioè, $a > 0$, grandi) (cfr. Figura 5.25), mentre l’area della window è una costante, data da $4\Delta_{\psi}\Delta_{\hat{\psi}}$. Questo è esattamente quello che si desidera ottenere in un’analisi time-frequency.

Osservazione 5.10 (*Trasformata di Gabor*) A Gabor (1946, [434]) si deve uno dei primi tentativi di modificare la trasformata di Fourier mediante l’introduzione di una funzione window $g(t - b)$, ove

il parametro b è utilizzato per traslare la window in modo da estrarre informazioni locali su tutto il time-domain. Come funzione window g , Gabor utilizza una funzione gaussiana; dal momento che la trasformata di Fourier di una gaussiana è ancora una gaussiana, risulta simultaneamente localizzata anche la trasformata inversa di Fourier.

Diamo qualche elemento di base della trasformata di Gabor, e più in generale della cosiddetta ‘short-time Fourier transform’ (STFT), anche per motivare ulteriormente l’introduzione della IWT.

Posto per ogni $\alpha > 0$

$$g_\alpha(t) := \frac{1}{2\sqrt{\pi\alpha}} e^{-\frac{t^2}{4\alpha}}$$

la Gabor transform di una funzione $f \in L^2(\mathbb{R})$, definita da

$$(\mathcal{G}_b^\alpha f)(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} (e^{-i\omega t} f(t)) g_\alpha(t - b) dt \quad (5.103)$$

localizza la trasformata di Fourier di f intorno a $t = b$. La ‘width’ della window è determinata dalla costante positiva (fissata) α .

Osservando che

$$\int_{-\infty}^{\infty} g_\alpha(t - b) db = \int_{-\infty}^{\infty} g_\alpha(t) dt = 1$$

si ha

$$\int_{-\infty}^{\infty} (\mathcal{G}_b^\alpha f)(\omega) db = \hat{f}(\omega), \quad \omega \in \mathbb{R}$$

ossia, l’insieme $\{(\mathcal{G}_b^\alpha f) : b \in \mathbb{R}\}$ delle trasformate di Gabor di f decompone la trasformata \hat{f} di f esattamente, per dare la sua informazione spettrale locale. Per misurare la width della window function si può introdurre la deviazione standard (o root mean square, RMS), definita da

$$\Delta_{g_\alpha} := \frac{1}{\|g_\alpha\|_2} \left\{ \int_{-\infty}^{\infty} x^2 g_\alpha^2(x) dx \right\}^{1/2}$$

Dal momento che g_α è una funzione pari, il suo centro, definito come in (5.94) è 0 e quindi Δ_α coincide con la nozione di raggio introdotto in (5.95).

Si può dimostrare facilmente che la width della window function g_α è $2\sqrt{\alpha}$.

La trasformazione (5.103) può anche essere interpretata nel seguente modo, nel quale il parallelo con IWT è più evidente

$$(\mathcal{G}_{b,\omega}^\alpha)(t) := e^{i\omega t} g_\alpha(t - b)$$

si ha

$$(\mathcal{G}_b^\alpha f)(\omega) = (f, (\mathcal{G}_{b,\omega}^\alpha)) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \overline{(\mathcal{G}_{b,\omega}^\alpha)(t)} dt \quad (5.104)$$

In questa forma, la $(\mathcal{G}_b^\alpha)f$ può essere interpretata come un’operazione di ‘windowing’ del segnale f usando la funzione window $(\mathcal{G}_{b,\omega}^\alpha)$.

Seguendo un ragionamento analogo a quello seguito in precedenza per le trasformazioni wavelet, si può mostrare che la time-frequency window è in questo caso data da

$$[b - \sqrt{\alpha}, b + \sqrt{\alpha}] \times \left[\omega - \frac{1}{2\sqrt{\alpha}}, \omega + \frac{1}{2\sqrt{\alpha}} \right]$$

Sottolineiamo il fatto che, a differenza della trasformata wavelet, la time-frequency della trasformata di Gabor rimane invariata, ossia non si adatta alla frequenza osservata.

La trasformata di Gabor è stata, per motivi computazionali o di convenienza nell’implementazione, generalizzata mediante la sostituzione di g_α con altre window functions w .

Una proprietà importante della funzione g_α è che la sua trasformata di Fourier è ancora una funzione gaussiana; su questa proprietà è basata la possibilità di ottenere la precedente localizzazione time-frequency.

Si può mostrare che tale possibilità è mantenuta se si sceglie una window function $w \in L^2(\mathbb{R})$ con $tw \in L^2(\mathbb{R})$ e con analoghe proprietà la sua trasformata di Fourier \hat{w} .

Posto allora $W_{b,\omega}(t) := e^{i\omega t}w(t-b)$, la trasformata

$$(\tilde{\mathcal{G}}_b f)(\omega) = (f, W_{b,\omega}) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \overline{W_{b,\omega}(t)} dt$$

è chiamata short-time Fourier transform (STFT).

Nelle applicazioni (costruzione di filtri particolari), come window functions sono state scelte le B-splines, di ordine maggiore di uno.

Naturalmente, anche per una generica STFT si può mostrare che la time-frequency window rimane invariata, nella localizzazione dei segnali, sia per le alte che le basse frequenze.

Un risultato interessante, noto come Uncertainty Principle è il seguente. Per ogni window function w , con le proprietà richieste, si ha³⁸

$$\Delta_w \Delta_{\hat{w}} \geq \frac{1}{2} \quad (5.105)$$

ove l'uguaglianza è ottenuta se e solo se $w = ce^{iat}g_\alpha(t-b)$, con $c \neq 0, \alpha > 0$ e $a, b \in \mathbb{R}$.

Per terminare, sottolineiamo il fatto che la window function di Gabor non soddisfa alla proprietà

$$\int_{-\infty}^{\infty} \psi(t) dt = 0$$

Tale proprietà aggiunge un ulteriore grado di libertà, permettendo, come si è fatto per le wavelet, l'introduzione di un parametro di dilatazione (o scala) che rende la time-frequency window flessibile. ■

5.8.5 Formule di inversione

Per riassumere, la IWT $(W_\psi f)(b, a)$ fornisce contemporaneamente la localizzazione (in termini di $b + at^*$), la 'rate' (in termini di a) e la grandezza (misurata dal valore $(W_\psi f)(b, a)$ del cambiamento di f , con capacità di 'zoom-in' e 'zoom-out'.

Tali informazioni sono, naturalmente, utili in diverse applicazioni. Ad esempio, nella *compressione* dei segnali i valori di $(W_\psi f)(b, a)$ che sono al disotto di un certo livello di tolleranza sono rimossi; similmente, in un filtro 'lowpass' $(W_\psi f)(b, a)$ è sostituita dallo zero per valori piccoli di a (corrispondenti alle alte frequenze). Successivamente a queste operazioni, si presenta il problema della *ricostruzione* di un segnale f dai valori della sua trasformata $(W_\psi f)(b, a)$. Ogni formula che esprime una $f \in L^2(\mathbb{R})$ in termini di $(W_\psi f)(b, a)$ è chiamata una *formula*

³⁸Nella letteratura di impostazione ingegneristica, il dominio di definizione dello spettro \hat{w} è espresso in termini della frequenza (variabile) $f = \omega/2\pi$ (in Hertz). Sostituendo, allora ω con $2\pi f$ nella definizione di $\Delta_{\hat{w}}$ si ha un fattore di 2π . Più precisamente, posto

$$\Delta_t = \Delta_w; \quad \Delta_f = \frac{1}{2\pi} \Delta_{\hat{w}}$$

l'Uncertainty Principle stabilisce che

$$\Delta_t \Delta_f \geq \frac{1}{4\pi}$$

con uguaglianza se e solo se w è una gaussiana.

di inversione (inverse formula), e ogni funzione (nucleo, kernel) $\tilde{\psi}$ che può essere usata in tale formula è chiamata *duale* (dual) della basic wavelet ψ .

Nel seguito esamineremo brevemente quattro differenti situazioni, corrispondenti a differenti domini di informazione per la $(W_\psi f)(b, a)$.

(1) Ricostruzione da $(W_\psi f)(b, a)$, $a, b \in \mathbb{R}$.

Se C_ψ è la costante definita in (5.96), si può dimostrare la seguente formula inversa (in $L^2(\mathbb{R})$), o in ogni x in cui f è continua.

$$f(t) = \frac{1}{C_\psi} \iint_{\mathbb{R}^2} \{(W_\psi f)(b, a)\} \left\{ |a|^{-\frac{1}{2}} \psi \left(\frac{t-b}{a} \right) \right\} \frac{dad b}{a^2}, \quad f \in L^2(\mathbb{R}) \quad (5.106)$$

Osserviamo che lo stesso kernel

$$|a|^{-\frac{1}{2}} \psi \left(\frac{t-b}{a} \right)$$

con l'eccezione del coniugio, è utilizzato per definire sia la IWT che la sua inversa. Pertanto, $\overline{\psi}$ può essere chiamata un funzione duale della basic wavelet ψ .

(2) Ricostruzione da $(W_\psi f)(b, a)$, $a, b \in \mathbb{R}$ e $a > 0$.

Nella discussione precedente sull'analisi time-frequency per rappresentare la frequenza si è utilizzato un multiplo positivo di a^{-1} . E' quindi necessaria una formula di ricostruzione su \mathbb{R} .

Si può dimostrare che per ogni wavelet ψ che verifica la condizione

$$\int_0^\infty \frac{|\hat{\psi}(\omega)|^2}{\omega} d\omega = \int_0^\infty \frac{|\psi(-\omega)|^2}{\omega} d\omega = \frac{1}{2} C_\psi$$

si ha la seguente formula di ricostruzione

$$f(t) = \frac{2}{C_\psi} \int_0^\infty \left[\int_{-\infty}^\infty \{(W_\psi f)(b, a)\} \left\{ |a|^{-\frac{1}{2}} \psi \left(\frac{t-b}{a} \right) \right\} db \right] \frac{da}{a^2}, \quad f \in L^2(\mathbb{R}) \quad (5.107)$$

(3) Ricostruzione da $(W_\psi f)(b, a)$, $a, b \in \mathbb{R}$, $a = 1/2^j$, $j \in \mathbb{Z}$.

Con tale restrizione su a , si può considerare una localizzazione time-frequency con frequency windows

$$B_j := [2^j \omega^* - 2^j \Delta_{\hat{\psi}}, 2^j \omega^* + 2^j \Delta_{\hat{\psi}}], \quad j \in \mathbb{Z}$$

In particolare, se il centro ω^* della window function $\hat{\psi}$ è scelto come $\omega^* = 3\Delta_{\hat{\psi}}$, allora le bande di frequenza B_j , $j \in \mathbb{Z}$ formano una partizione disgiunta dell'intero asse $[0, \infty)$, con l'eccezione degli estremi degli intervalli B_j . La IWT è utilizzata per determinare gli intervalli di tempo $[b + 2^{-j} t^* - 2^{-j} \Delta_\psi, b + 2^{-j} t^* + 2^{-j} \Delta_\psi]$ sui quali il contenuto spettrale del segnale, con frequenze nella banda B_j è di un opportuno significato.

Essendo l'informazione di $W_\psi f$ solo parziale, è ragionevole aspettarsi qualche restrizione ulteriore sulla wavelet ψ per poter avere una formula di ricostruzione. L'ipotesi è contenuta nella seguente definizione.

Definizione 5.19 Una funzione $\psi \in L^2(\mathbb{R})$ è chiamata dyadic wavelet se esistono due costanti positive A e B , con $0 < A \leq B < \infty$, tali che

$$A \leq \sum_{j=-\infty}^{\infty} |\hat{\psi}(2^{-j}\omega)|^2 \leq B, \quad q. o. su \mathbb{R} \quad (5.108)$$

La condizione (5.108) è chiamata la *condizione di stabilità* su ψ . Tale condizione assicura la *stabilità numerica* degli algoritmi di ricostruzione. E' facile vedere che (5.108) implica che C_ψ è tra $2A \ln 2$ e $2B \ln 2$.

Allora, se $\hat{\psi}$ soddisfa l'ipotesi (5.108), la basic wavelet ψ ha una duale ψ^* , la cui trasformata di Fourier è data da

$$\hat{\psi}^*(\omega) := \frac{\overline{\hat{\psi}(\omega)}}{\sum_{j=-\infty}^{\infty} |\hat{\psi}(2^{-j}\omega)|^2}$$

Utilizzando tale funzione, si ha la seguente formula di ricostruzione

$$f(t) = \sum_{j=-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \left[2^{j/2} (W_\psi f)(b, 2^{-j}) \right] \left[2^j \psi^*(2^j(t-b)) \right] db$$

(4) Ricostruzione da $(W_\psi f)(b, a)$, $b = k/2^j$, $a = 1/2^j$, $j, k \in \mathbb{Z}$.

E' il caso più 'concreto', in quanto per determinare la IWT di un segnale f e per ricostruire f dalla IWT è considerato solo un campionamento discreto. Osserviamo che, posto

$$\psi_{j,k}(t) := 2^{j/2} \psi(2^j t - k), \quad j, k \in \mathbb{Z}$$

si ha

$$(W_\psi f) \left(\frac{k}{2^j}, \frac{1}{2^j} \right) = (f, \psi_{j,k})$$

La condizione di stabilità richiesta è specificata nella seguente definizione.

Definizione 5.20 Una funzione $\psi \in L^2(\mathbb{R})$ è chiamata una \mathcal{R} -function se $\{\psi_{j,k}\}$ è una base di Riesz di $L^2(\mathbb{R})$. Questo significa che lo spazio lineare generato da $\psi_{j,k}$, $j, k \in \mathbb{Z}$ è denso in $L^2(\mathbb{R})$ e che esistono due costanti positive A e B con $0 < A \leq B < \infty$ tali che

$$A \|\{c_{j,k}\}\|_{\ell^2}^2 \leq \left\| \sum_{j=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} c_{j,k} \psi_{j,k} \right\|_2^2 \leq B \|\{c_{j,k}\}\|_{\ell^2}^2$$

ossia

$$\|\{c_{j,k}\}\|_{\ell^2}^2 < \infty \quad (5.109)$$

Supponiamo che ψ sia una \mathcal{R} -funzione. Allora esiste un'unica base di Riesz $\{\psi^{j,k}\}$ di $L^2(\mathbb{R})$, che è duale (biortogonale) a $\{\psi_{j,k}\}$ nel senso che

$$(\psi^{j,k}, \psi^{l,m}) = \delta_{j,l} \cdot \delta_{k,m}, \quad j, k, l, m \in \mathbb{Z}$$

e di conseguenza ogni $f \in L^2(\mathbb{R})$ ha la seguente rappresentazione

$$f(t) = \sum_{j,k=-\infty}^{\infty} (f, \psi_{j,k}) \psi_{j,k}(t)$$

Naturalmente, se $\{\psi_{j,k}\}$ è una base ortonormale, allora $\psi^{j,k} = \psi_{j,k}$.

Nel caso in cui esista una $\tilde{\psi} \in L^2(\mathbb{R})$ tale che $\psi^{j,k}(t) = \tilde{\psi}_{j,k} := 2^{j/2} \tilde{\psi}(2^j t - k)$, allora si ha

$$f(t) = \sum_{j,k=-\infty}^{\infty} (f, \tilde{\psi}_{j,k}) \psi_{j,k}(t)$$

Tale funzione $\tilde{\psi}$ viene chiamata *duale* della wavelet ψ .

Se ψ è ortogonale, allora $\psi \equiv \tilde{\psi}$.

Nel caso generale, l'esistenza di una funzione $\tilde{\psi} \in L^2(\mathbb{R})$ con le proprietà richieste non è assicurata, come si può constatare con controesempi.

Quando tale funzione esiste, la \mathcal{R} -funzione $\psi \in L^2(\mathbb{R})$ è chiamata una *\mathcal{R} -wavelet*, o semplicemente una *wavelet*.

5.8.6 Costruzione di wavelets

Ogni \mathcal{R} -wavelet (o semplicemente, wavelet) da origine ad una decomposizione dello spazio di Hilbert $L^2(\mathbb{R})$ in una somma diretta di sottospazi chiusi $W_j, j \in \mathbb{Z}$, nel senso che ciascun sottospazio W_j è la chiusura in $L^2(\mathbb{R})$ dello spazio generato dall'insieme di funzioni

$$\psi_{j,k}(t) = 2^{j/2} \psi(2^j t - k), \quad k \in \mathbb{Z}$$

Da qui, i corrispondenti sottospazi

$$V_j := \cdots \dot{+} W_{j-2} \dot{+} W_{j-1}, \quad j \in \mathbb{Z}$$

formano una successione crescente ($V_j \subset V_{j+1}$) di sottospazi di $L^2(\mathbb{R})$, la cui unione è densa in $L^2(\mathbb{R})$ e la cui intersezione è lo spazio nullo $\{0\}$. Per un'esemplificazione, si veda il paragrafo 5.8.2.

Questa osservazione motiva l'introduzione di una tecnica molto utile per costruire la wavelet ψ e la sua corrispondente duale $\tilde{\psi}$, e basata sullo studio di una funzione ϕ (*scaling function*) che genera gli spazi $V_j, j \in \mathbb{Z}$ nella stessa maniera in cui ψ genera gli spazi $W_j, j \in \mathbb{Z}$. In particolare, l'insieme delle funzioni

$$\phi(t - k), \quad k \in \mathbb{Z}$$

forma una base di Riesz di V_0 , e da qui, ϕ genera un'analisi multirisoluzione (*multiresolution analysis*, MRA) $\{V_j\}$ di $L^2(\mathbb{R})$. Dal momento che $\phi \in V_0 \subset V_1$, vi è un'unica successione $\{h_k\} \in \ell^2$ che esprime ϕ mediante le funzioni $\phi(2t - k), k \in \mathbb{Z}$; la struttura di ϕ è determinata da tale 'two-scale sequence'. Ad esempio, una sequenza finita caratterizza una funzione scaling a supporto compatto, e il supporto è tanto più piccolo quanto più breve è la sequenza.

Vi è un'ampia libertà di scelta per la corrispondente ψ e la sua duale $\tilde{\psi}$. Tale possibilità può essere opportunamente sfruttata per ottenere determinate caratteristiche: ad esempio, decomposizione di $L^2(\mathbb{R})$ come somma ortogonale dei sottospazi W_j , base ortonormale di $L^2(\mathbb{R})$ generata da ψ , formule di ricostruzione e di decomposizione con un numero finito di termini (come conseguenza del supporto compatto di ψ e di $\tilde{\psi}$, simmetria o anti-simmetria di ψ e $\tilde{\psi}$ (proprietà utilizzate nell'ambito della costruzione di filtri numerici).

Analisi multirisoluzione

La tecnica è stata sostanzialmente introdotta da Mallat nel 1986 ([758]).

Definizione 5.21 *Un'analisi multirisoluzione (MRA) di $L^2(\mathbb{R})$ è una successione crescente $\{V_j\}$ di sottospazi chiusi di $L^2(\mathbb{R})$ con le seguenti proprietà*

- i) $V_j \subset V_{j+1}, \forall j \in \mathbb{Z}$
- ii) $\overline{\bigcup_{j \in \mathbb{Z}} V_j} = L^2(\mathbb{R})$ e $\bigcap_{j \in \mathbb{Z}} V_j = \{0\}$
- iii) $\forall f \in L^2(\mathbb{R}), \forall j \in \mathbb{Z}: f(t) \in V_j \Leftrightarrow f(2t) \in V_{j+1}$
- iv) $\forall f \in L^2(\mathbb{R}), \forall j \in \mathbb{Z}: f(t) \in V_j \Leftrightarrow f(t-k) \in V_j \quad \forall k \in \mathbb{Z}$
- v) $\exists \phi \in V_0$ tale che $\{\phi(t-k)\}_{k \in \mathbb{Z}}$ sia una base di Riesz per lo spazio V_0 .

La funzione ϕ è chiamata *scaling function* dell'analisi multirisoluzione.

La nozione di base di Riesz è stata introdotta nella Definizione 5.20. Si tratta di una generalizzazione della base ortonormale. Una base ortonormale è ovviamente una base di Riesz con $A = B = 1$, ma in generale non è vero il viceversa.

Un'utile caratterizzazione, mediante la trasformata di Fourier, delle basi di Riesz per sottospazi di $L^2(\mathbb{R})$ della forma $\{\phi(t-k)\}$ è la seguente (cfr. [1165]): tali funzioni costituiscono una base di Riesz per V se e solo se esistono due costanti positive a e b tali che

$$\frac{a^2}{2\pi} \leq \sum_{k \in \mathbb{Z}} |\hat{\phi}(\omega + 2k\pi)|^2 \leq \frac{b^2}{2\pi}$$

quasi ovunque. In particolare, la famiglia è una base ortonormale se e solo se $a = b = 1$, ossia

$$\sum_{k \in \mathbb{Z}} |\hat{\phi}(\omega + 2k\pi)|^2 = \frac{1}{2\pi} \quad (5.110)$$

Un'analisi multirisoluzione $\{V_j\}_{j \in \mathbb{Z}}$ viene detta *r-regolare* ($r \in \mathbb{N}$) se la funzione ϕ può essere scelta in maniera tale che per ogni intero $m \exists C_m > 0$ tale che $\forall \alpha$, con $0 \leq \alpha \leq r$ e per $\forall t \in \mathbb{R}$ si ha

$$|\partial^\alpha \phi(t)| \leq C_m (1 + |t|)^{-m}$$

Osservazione 5.11 *Nella definizione della MRA si vede che gli spazi V_j sono versioni a scala differente dello spazio V_0 . Le condizioni i) e ii) indicano che ogni funzione $f \in L^2(\mathbb{R})$ può essere approssimata da elementi del sottospazio V_j e che per $j \rightarrow \infty$ la precisione della approssimazione aumenta. Le condizioni iii) e iv) esprimono l'invarianza del sistema di sottospazi $\{V_j\}_{j \in \mathbb{Z}}$ rispetto alla traslazione e alla dilatazione. ■*

Nel paragrafo successivo daremo un'idea di come a partire dalla MRA sia possibile costruire le wavelet. Per una trattazione più dettagliata rinviamo alla bibliografia citata.

Costruzione di wavelet ortogonali

Per ipotesi, la successione $\{\phi(t - k)\}$ costituisce una base ortonormale di V_0 .

La successione $\{\phi_{j,k} = 2^{j/2}\phi(2^j t - k)\}_{k \in \mathbb{Z}}$ è allora una base ortonormale per $V_j, \forall j \in \mathbb{Z}$. Per le proprietà delle basi ortonormali

$$f(t) \in V_j \quad \text{se e solo se} \quad f(t) = \sum_{z \in \mathbb{Z}} c_{j,k} \phi_{j,k}(t)$$

con $\{c_{j,k}\} \in \ell^2(\mathbb{Z})$ e $\sum_{k \in \mathbb{Z}} |c_{j,k}|^2 = 1$.

Data ora una funzione $f \in L^2(\mathbb{R})$, introduciamo l'operatore $P_j f$ proiezione ortogonale di f sul sottospazio V_j . Essendo $P_j f \in V_j$, si ha

$$P_j f(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} (f, \phi_{j,k}) \phi_{j,k}(t)$$

La MRA permette quindi di approssimare una data funzione $f \in L^2(\mathbb{R})$ attraverso una successione di funzioni $\{P_j f\}_{j \in \mathbb{Z}}$ con $P_j f \in V_j, \forall j \in \mathbb{Z}$. Si può dimostrare (cfr. Paragrafo 5.8.2) il seguente risultato di approssimazione.

Teorema 5.15 *Sia $\{V_j\}$ una MRA e $f \in L^2(\mathbb{R})$. Allora*

$$\|f - P_j\|_2 \rightarrow 0 \quad \text{per} \quad j \rightarrow \infty$$

Sia $\{V_j\}$ una MRA di $L^2(\mathbb{R})$ con funzione scaling ϕ ortonormale. Dalla inclusione $V_0 \subset V_1$ è possibile esprimere la funzione $\phi(t) \in V_0$ usando la base $\{\phi_{1,k}\}_{k \in \mathbb{Z}}$. Si ha quindi la seguente equazione

$$\phi(t) = \sqrt{2} \sum_{k \in \mathbb{Z}} h_k \phi(2t - k) \quad \text{ove} \quad h_k = \int_{\mathbb{R}} \phi(t) \overline{\phi(2t - k)} dt \quad (5.111)$$

Applicando la trasformata di Fourier alla (5.111) si ottiene una scrittura equivalente nel dominio delle frequenze

$$\hat{\phi}(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2}} \sum_{k \in \mathbb{Z}} h_k e^{-ik\frac{\omega}{2}} \hat{\phi}(\omega/2) \quad (5.112)$$

che può essere riscritta nel seguente modo

$$\hat{\phi}(\omega) = m_0(\omega/2) \hat{\phi}(\omega/2) \quad \text{con} \quad m_0(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2}} \sum_{k \in \mathbb{Z}} h_k e^{-ik\omega} \quad (5.113)$$

ove m_0 è una funzione periodica di periodo 2π in $L^2([0, 2\pi])$.

Applicando ricorsivamente la (5.113) si ottiene

$$\hat{\phi}(\omega) = \hat{\phi}(0) \prod_{j=1}^{\infty} m_0(\omega/2^j)$$

La successione $\{h_k\}$ è chiamata *quadrature mirror filter* e serve per costruire la wavelet associata all'analisi multirisoluzione.

Ognuna delle equazioni (5.111) e (5.112) è chiamata *equazione scaling, o refinement*, o di *autosimilarità*, perché esprime la funzione ϕ (rispettivamente la sua trasformata) come combinazione lineare di se stessa contratta e traslata.³⁹

Dalla periodicità di m_0 e utilizzando la (5.110), si può dimostrare il seguente risultato

$$|m_0(\omega)|^2 + |m_0(\omega + \pi)|^2 = 2$$

quasi ovunque.

Vediamo ora come costruire le wavelet a partire da un'analisi multirisoluzione.

Definizione 5.22 Sia $\{V_j\}$ una MRA. Denotiamo con W_j il complemento ortogonale di V_j in V_{j+1} , ossia

$$V_{j+1} = V_j \oplus W_j, \quad \forall j \in \mathbb{Z}$$

Lo spazio W_j è detto *spazio dei dettagli*, in quanto contiene le informazioni necessarie per passare da un'approssimazione a scala j ad un'approssimazione a scala $j + 1$.

Si può anche dimostrare che, indicato con Q_j l'operatore di proiezione ortogonale di $L^2(\mathbb{R})$ su W_j , per ogni $j \in \mathbb{Z}$ si ha $Q_j = P_{j+1} - P_j$.

L'approssimazione di una funzione alla risoluzione 2^j è uguale alla sua proiezione ortogonale sullo spazio V_j . Se si vuole quindi rappresentare una funzione $f \in V_j$ ad una risoluzione 2^{j+1} si deve semplicemente aggiungere all'approssimazione di f alla risoluzione 2^j il dettaglio di f per passare da $P_j f$ a $P_{j+1} f$. La proiezione $P_{j+1} f$ di f su V_{j+1} ha la forma

$$P_{j+1} f(t) = P_j f(t) + Q_j f(t)$$

Tale proprietà è una caratteristica fondamentale dell'analisi multirisoluzione ed è il punto di partenza per riuscire ad esprimere una funzione f rispetto ad una base ortonormale di W_j , data dalle wavelet $\psi_{j,k}$.

Dal momento che $V_j \rightarrow \{0\}$ per $j \rightarrow -\infty$, si vede che

$$V_{j+1} = V_j \oplus W_j = \bigoplus_{l=-\infty}^j W_l, \quad \forall j \in \mathbb{Z}$$

e, poiché $V_j \rightarrow L^2(\mathbb{R})$ per $j \rightarrow +\infty$, si ha

$$L^2(\mathbb{R}) = \bigoplus_{j=-\infty}^{\infty} W_j \tag{5.114}$$

ossia, si può decomporre $L^2(\mathbb{R})$ in sottospazi mutuamente ortogonali.

³⁹Tale equazione è ben nota per le B-splines di ordine r , per le quali essa assume la forma

$$N_r(t) = 2^{-r+1} \sum_{k=0}^r \binom{r}{k} N_r(2t - k)$$

Si veda ad esempio, [853].

Dal punto iii) della Definizione 5.21 si ricava che gli spazi W_j ereditano da V_j la proprietà di scala

$$f(t) \in W_j \Leftrightarrow f(2^j t) \in W_j$$

La proprietà (5.114) è equivalente a dire che una funzione $f \in L^2(\mathbb{R})$ può essere sviluppata come

$$f(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} Q_j f(t)$$

Si può allora enunciare il seguente teorema che costruisce una base ortonormale per lo spazio W_j , $\forall j \in \mathbb{Z}$, e quindi per la (5.114) una base ortonormale per $L^2(\mathbb{R})$.

Teorema 5.16 *Sia $\{V_j\}$ una MRA di $L^2(\mathbb{R})$. Sia ψ la funzione tale che*

$$\hat{\psi}(\omega) = m_1\left(\frac{\omega}{2}\right) \hat{\psi}\left(\frac{\omega}{2}\right), \quad \text{ove } m_1(\omega) = e^{-i\omega} m_0(\omega + \pi)$$

Allora, posto

$$\psi_{i,k}(t) = 2^{j/2} \psi(2^j t - k) \quad (5.115)$$

la famiglia $\{\psi_{j,k}\}_{k \in \mathbb{Z}}$ è una base ortonormale di W_j e quindi $\{\psi_{j,k}\}_{j,k \in \mathbb{Z}}$ è una base ortonormale per $L^2(\mathbb{R})$.

In questo modo una qualunque funzione $f \in L^2(\mathbb{R})$ può essere scritta come combinazione lineare delle funzioni wavelet $\psi_{j,k}$

$$f = \sum_{j \in \mathbb{Z}} \sum_{k \in \mathbb{Z}} d_{j,k} \psi_{j,k}, \quad d_{j,k} = (f, \psi_{j,k})$$

Applicando l'idea della multirisoluzione, fissato un valore iniziale j_0 come indice di partenza nella scala dei sottospazi disponibili, la stessa funzione f può essere scritta come

$$f(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} (f, \phi_{j_0,k}) \phi_{j_0,k}(t) + \sum_{j \geq j_0} \sum_{k \in \mathbb{Z}} (f, \psi_{j,k}) \psi_{j,k}(t) \quad (5.116)$$

Si è allora decomposta la funzione f nella somma di due termini. Il primo termine costituisce la componente di f fino alla scala j_0 e contiene le frequenze più basse (termine di approssimazione); il secondo termine contiene i dettagli, ossia le informazioni da sommare per riottenere il segnale iniziale (termine di dettaglio). La Figura 5.26 illustra il risultato (5.116) al livello $j_0 = 1$. La decomposizione è ottenuta mediante [1136] in corrispondenza alle seguenti istruzioni

```
load leleccum;
s=leleccum(1:3920);
l_s=length(s);
[cA1,cD1]=dwt(s,'db1');
A1=upcoef('a',cA1,'db1',1,l_s);
D1=upcoef('d',cD1,'db1',1,l_s);
subplot(3,1,1);plot(s);
subplot(3,1,2);plot(A1);
subplot(3,1,3);plot(D1);
```

Il segnale ‘real-world’ `leleccum`, corrispondente al consumo elettrico misurato nel corso di tre giorni, presenta ad un certo istante un ‘rumore’ dovuto al verificarsi di un difetto nell’apparecchiatura di monitoraggio. La funzione `dwt` genera i coefficienti dell’approssimazione (`cA1`) e i dettagli (`cD1`) al livello 1. Da tali vettori la funzione `upcoef` costruisce l’approssimazione `A1` e il dettaglio `D1` al livello 1. Nella funzione `dwt` il parametro ‘`db1`’ indica la wavelet utilizzata (in questo caso si tratta di una wavelet ortogonale della famiglia Daubechies, che sarà descritta nel seguito). Come si vede l’analisi evidenzia il periodo di tempo del rumore e la sua entità.

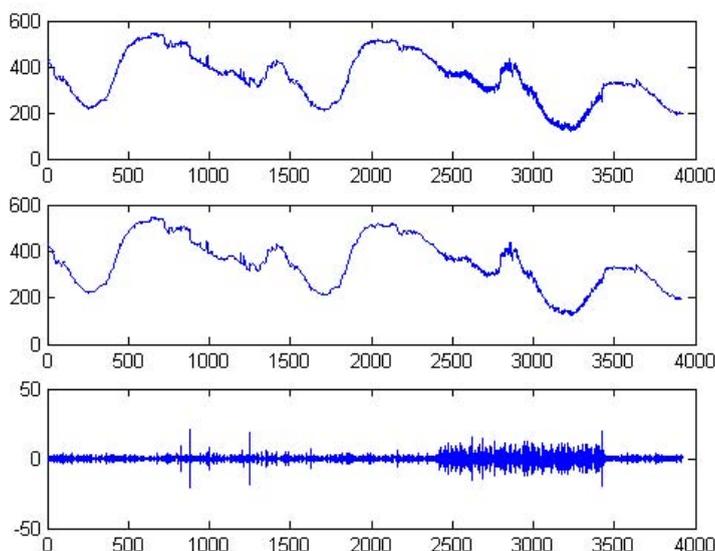


Figura 5.26: (A) Segnale originale; (B) Approssimazione al livello 1; (C) Dettagli al livello 1.

Come visto in precedenza per la funzione ϕ , dato che $W_0 \subset V_1$, anche la $\psi \in W_0$ può essere scritta nel seguente modo

$$\psi(t) = \sqrt{2} \sum_{k \in \mathbb{Z}} l_k \phi(2t - k), \quad l_k = (\psi, \phi_{1,k}) \quad (5.117)$$

Tale formula rappresenta la funzione wavelet ψ direttamente in termini della funzione scaling ϕ . I coefficienti l_k sono legati ai filtri h_k dalla seguente relazione

$$l_k = (-1)^k \bar{h}_{1-k}$$

Esempio 5.2 Mentre si rinvia alla bibliografia per un opportuno approfondimento sulla costruzione di wavelets mediante la procedura illustrata in precedenza, allo scopo di fornire una semplice illustrazione consideriamo il caso già considerato delle wavelet di Haar.

In questo caso l’analisi multirisoluzione è costituita dagli spazi V_j definiti come segue

$$V_j := \{f \in L^2(\mathbb{R}) : \text{costante sull'intervallo } [2^{-j}k, 2^{-j}(k+1)), \quad k \in \mathbb{Z}\}$$

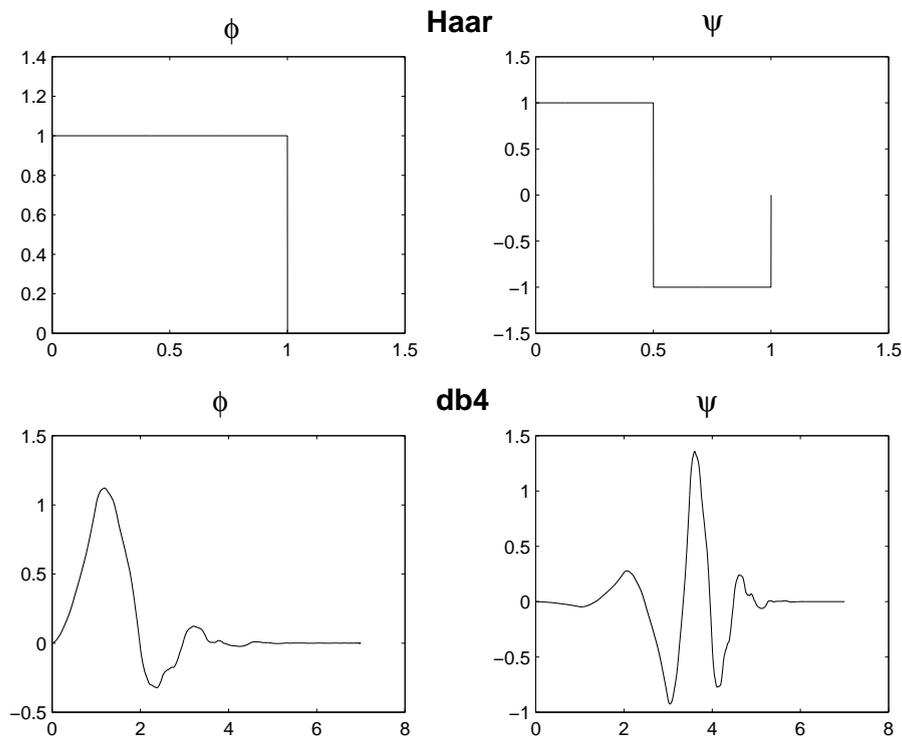


Figura 5.27: Funzioni scaling e funzioni wavelets di Haar e di Daubechies (db4).

La funzione scaling ϕ è definita da

$$\phi(t) = \chi_{[0,1)}(t) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \in [0, 1) \\ 0 & \text{altrove} \end{cases}$$

Per ricavare la corrispondente wavelet ψ , si calcolano dapprima i coefficienti h_k dalla (5.111). Si ha

$$h_k = \sqrt{2} \int_0^1 \chi_{[0,1)}(2t - k) dt$$

da cui

$$h_0 = \frac{1}{\sqrt{2}}, \quad h_1 = \frac{1}{\sqrt{2}}, \quad h_k = 0 \quad \text{per } k \geq 2$$

Si vede inoltre che

$$m_0(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2}} (1 + e^{-i\omega}), \quad m_1(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2}} (e^{-i\omega} - 1)$$

e in definitiva

$$\psi(t) = -\chi_{[0,1)}(2t - 1) + \chi_{[0,1)}(2t)$$

che, come si verifica facilmente, coincide con la definizione introdotta in precedenza (cfr. Sezione 5.8.2). La funzione scaling ϕ e la corrispondente wavelet ψ sono rappresentate in Figura 5.27. ■

In Figura 5.27, accanto alla wavelet Haar, è riportato un elemento della famiglia di wavelets introdotte da Daubechies (cfr. [298]). Da [1136] ricaviamo la seguente caratterizzazione di tali wavelets.

Daubechies Wavelets

General characteristics: Compactly supported wavelets with extremal phase and highest number of vanishing moments for a given support width. Associated scaling filters are minimum-phase filters.

Short name: db

Order N: N strictly positive integer

Examples: db1 or haar, db4, db15

Orthogonal: yes

Biorthogonal: yes

Compact support: yes

DWT: possible

CWT: possible

Support width: $2N-1$

Filters length: $2N$

Regularity: about $0.2 N$ for large N

Symmetry: far from

Number of vanishing moments for ψ : N

Come si vede, la famiglia include la wavelet Haar. La regolarità è intesa nel senso che per N grande ψ e ϕ appartengono a $C^{\mu N}$, con μ approssimativamente uguale a 0.2. Salvo che per la db1, non esiste una espressione esplicita per il calcolo delle wavelets; la successione $\{h_k\}$ (filters length) è comunque finita, come per tutte le wavelets a supporto compatto.

In Figura 5.28 sono riportati due casi particolari di altre due famiglie di wavelets ortogonali, introdotte da Daubechies ([298]), per migliorare la proprietà di simmetria. Di seguito riportiamo da [1136] la loro caratterizzazione.

Symlets Wavelets

General characteristics: Compactly supported wavelets with least assymetry and highest number of vanishing moments for a given support width. Associated scaling filters are near linear-phase filters.

Short name: sym

Order N: $N = 2, 3, \dots$

Examples: sym2, sym8

Orthogonal: yes

Biorthogonal: yes

Compact support: yes

DWT: possible

CWT: possible

Support width: $2N-1$

Filters length: $2N$

Symmetry near from Number of vanishing moments for ψ : N

Coiflets Wavelets

General characteristics: Compactly supported wavelets with highest number of vanishing moments for both ϕ and ψ for a given support width.

Short name: coif

Order N: $N = 1, 2, \dots, 5$

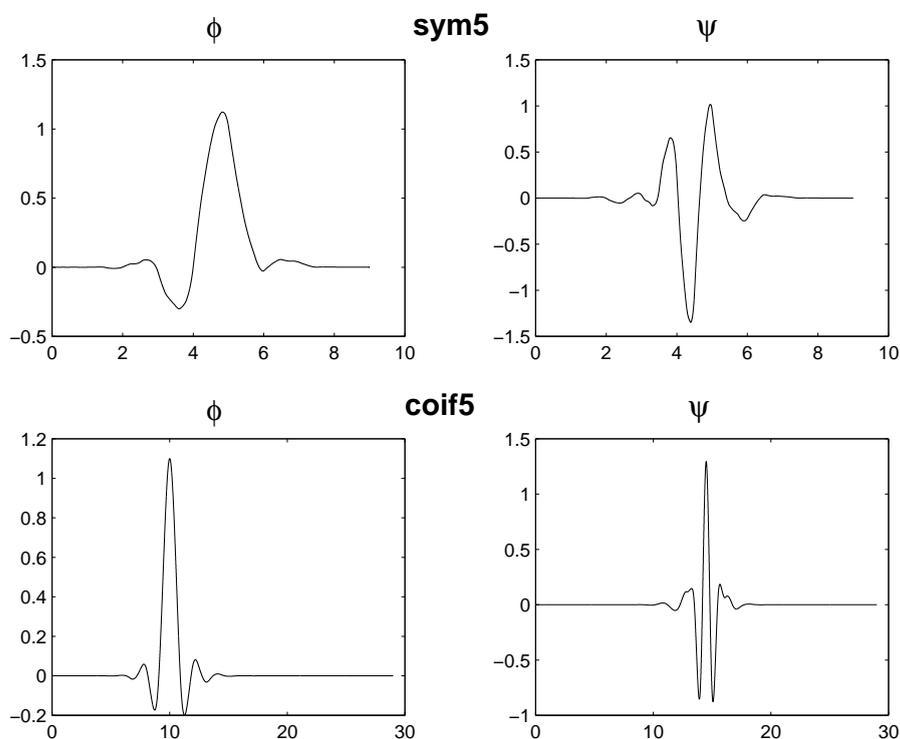


Figura 5.28: Esempi di Symlet e Coiflet wavelets.

Examples: coif2, coif4

Orthogonal: yes

Biorthogonal: yes

Compact support: yes

DWT: possible

CWT: possible

Support width: $6N-1$

Filters length: $6N$

Symmetry: near from

Number of vanishing moments for psi: $2N$

Number of vanishing moments for phi: $2N-1$

In Figura 5.29 è riportata la Meyer wavelet: una wavelet ortogonale, con supporto non limitato, ma indefinitamente derivabile.

Meyer Wavelet

General characteristics: Infinitely regular orthogonal wavelet.

Short name: meyr

Orthogonal: yes

Biorthogonal: yes

Compact support: no

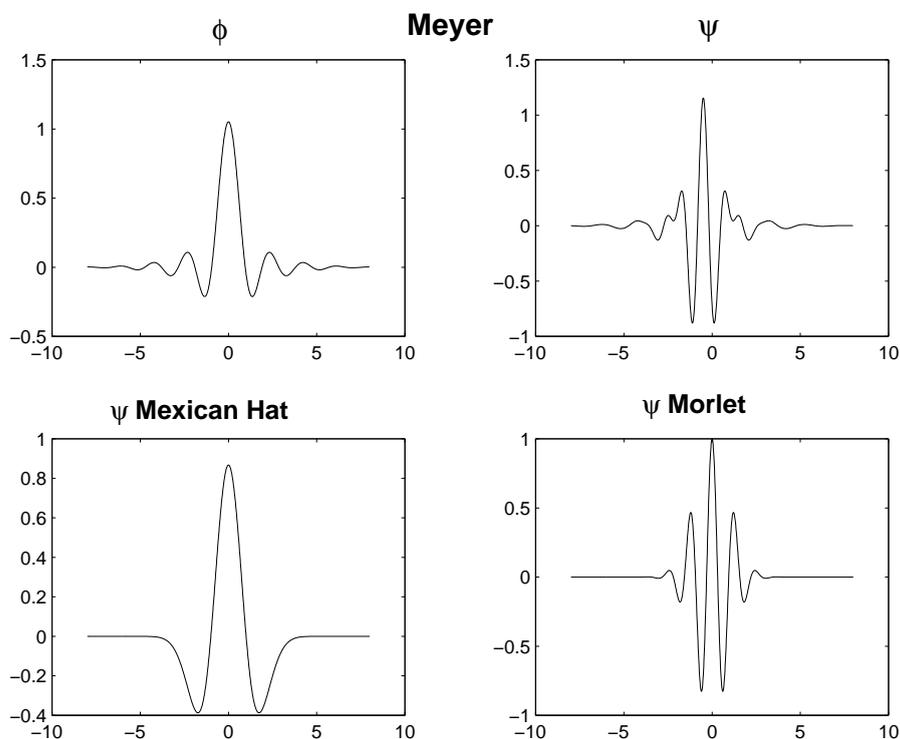


Figura 5.29: Meyer wavelet, Mexican hat wavelet e Morlet wavelet.

DWT: possibile ma senza l'approximazione FIR basata su FWT

CWT: possibile

Support width: infinite

Effective support: $[-8 \ 8]$

Regularity: indefinitamente derivabile

Symmetry: yes

Ancora in Figura 5.29 sono riportate due note wavelets simmetriche, ma per le quali non esiste una funzione scaling ϕ e quindi la corrispondente analisi non è ortogonale.

La cosiddetta Mexican Hat wavelet, definita da

$$\psi(t) = \left(\frac{2}{\sqrt{3}} \pi^{-1/4} \right) (1 - t^2) e^{-t^2/2}$$

è proporzionale alla seconda derivata della funzione gaussiana.

La Morlet wavelet corrisponde alla seguente funzione

$$\psi(t) = C e^{-t^2/2} \cos(5t)$$

ove la costante C viene utilizzata per la normalizzazione nell'ambito dell'operazione di ricostruzione.

Wavelet biortogonali

Sia V_j una MRA di $L^2(\mathbb{R})$ con funzione scaling ϕ , tale che la base $\{\phi(t-k)\}_{k \in \mathbb{Z}}$ non sia necessariamente ortonormale. Come si è visto in precedenza, è possibile dimostrare che esiste una funzione $\tilde{\phi}$ tale che $\{\tilde{\phi}(t-k)\}_{k \in \mathbb{Z}}$ costituisce una base *biortonormale* (o *duale*) di $\{\phi(t-k)\}_{k \in \mathbb{Z}}$, ossia tale che

$$(\phi_{j,k}, \tilde{\phi}_{l,m}) = \delta_{j,l} \delta_{k,m}, \quad j, k, l, m \in \mathbb{Z}$$

Procedendo in maniera analoga a quanto fatto in precedenza, si ricavano le seguenti equazioni di dilatazione per la ϕ e la $\tilde{\phi}$

$$\phi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} h_k \sqrt{2} \phi(2t-k), \quad h_k = (\phi, \tilde{\phi}_{1,k}) \quad (5.118)$$

$$\tilde{\phi}(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} \tilde{h}_k \sqrt{2} \tilde{\phi}(2t-k), \quad \tilde{h}_k = (\tilde{\phi}, \phi_{1,k}) \quad (5.119)$$

e per le corrispondenti wavelet ψ e $\tilde{\psi}$

$$\psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} l_k \sqrt{2} \phi(2t-k), \quad \tilde{\psi}(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} \tilde{h}_k \sqrt{2} \tilde{\phi}(2t-k)$$

ove

$$l_k = (-1)^k \tilde{h}_{1-k} \quad \tilde{l}_k = (-1)^k h_{1-k}$$

L'idea alla base dell'utilizzo delle wavelet biortogonali consiste nell'utilizzare la wavelet $\tilde{\psi}$ per l'analisi (decomposizione) del segnale e la funzione ψ per la sintesi (ricostruzione) del segnale. La separazione dei due compiti può essere utile, in quanto le proprietà utili nell'analisi (ad esempio, oscillazioni, ...) possono essere concentrate sulla funzione $\tilde{\psi}$, mentre le proprietà della sintesi (regolarità) sono assegnate alla funzione ψ .

Nelle Figure 5.30 e 5.31 sono riportati due esempi di wavelet biortogonali ottenute mediante il Toolbox [1136], da cui riportiamo la seguente caratterizzazione.

Biorthogonal Wavelets

General characteristics: Compactly supported biorthogonal spline wavelets for which symmetry and exact reconstruction are possible with FIR filters (in orthogonal case it is impossible except for Haar).

Family: Biorthogonal

Short name: bior

Order Nr,Nd: r for reconstruction, d for decomposition

- Nr = 1 , Nd = 1, 3, 5
- Nr = 2 , Nd = 2, 4, 6, 8
- Nr = 3 , Nd = 1, 3, 5, 7, 9
- Nr = 4 , Nd = 4
- Nr = 5 , Nd = 5
- Nr = 6 , Nd = 8

Examples: bior3.1, bior5.5

Orthogonal: no

Biorthogonal: yes

Compact support: yes

DWT: possible

CWT: possible

Support width: $2Nr+1$ for rec., $2Nd+1$ for dec.

Regularity for psi rec.: $Nr-1$ and $Nr-2$ at the knots

Symmetry: yes

Number of vanishing moments for ψ dec.: $Nr-1$

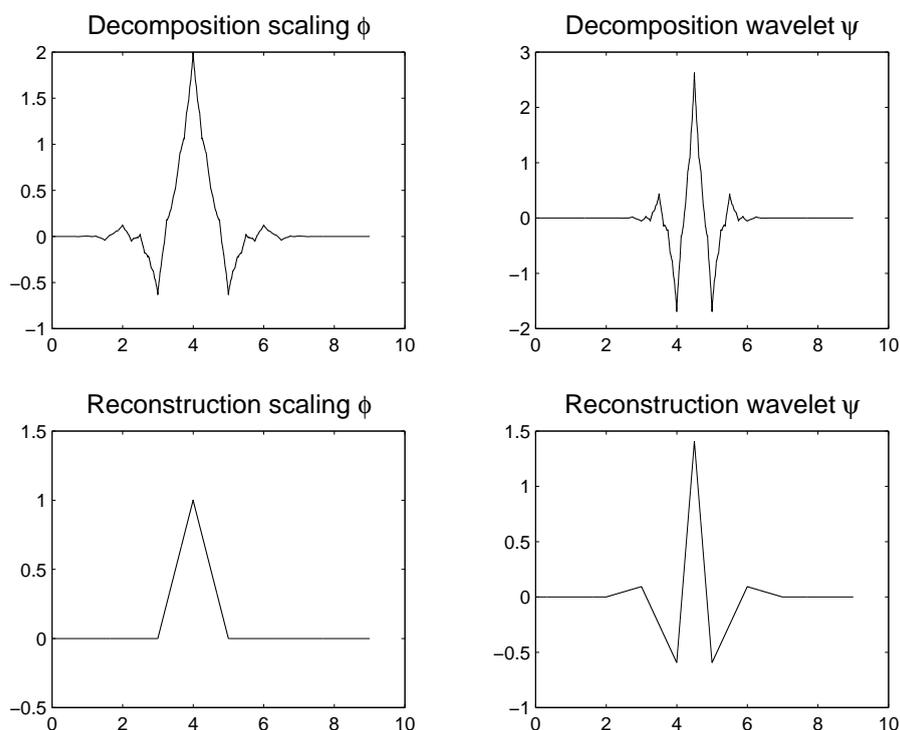


Figura 5.30: Wavelet bior2.4.

5.8.7 Fast wavelet transform (FWT)

L'algoritmo *Fast wavelet transform* (FWT) è un algoritmo, introdotto da Mallat, che sfrutta le proprietà dell'analisi multirisoluzione per calcolare in maniera efficiente i coefficienti scaling $c_{j,k}$ e i coefficienti wavelet $d_{j,k}$ di una funzione $L^2(\mathbb{R})$, ove (cfr. 5.116)

$$f = \sum_k c_{0,k} \phi_{0,k} + \sum_{j,k} d_{j,k} \psi_{j,k}$$

L'algoritmo consiste in un passo di decomposizione ed uno di ricostruzione della funzione f .

Nel seguito, presenteremo l'algoritmo nel caso più generale delle wavelet biortogonali; il caso delle wavelet ortogonali segue facilmente come caso particolare.

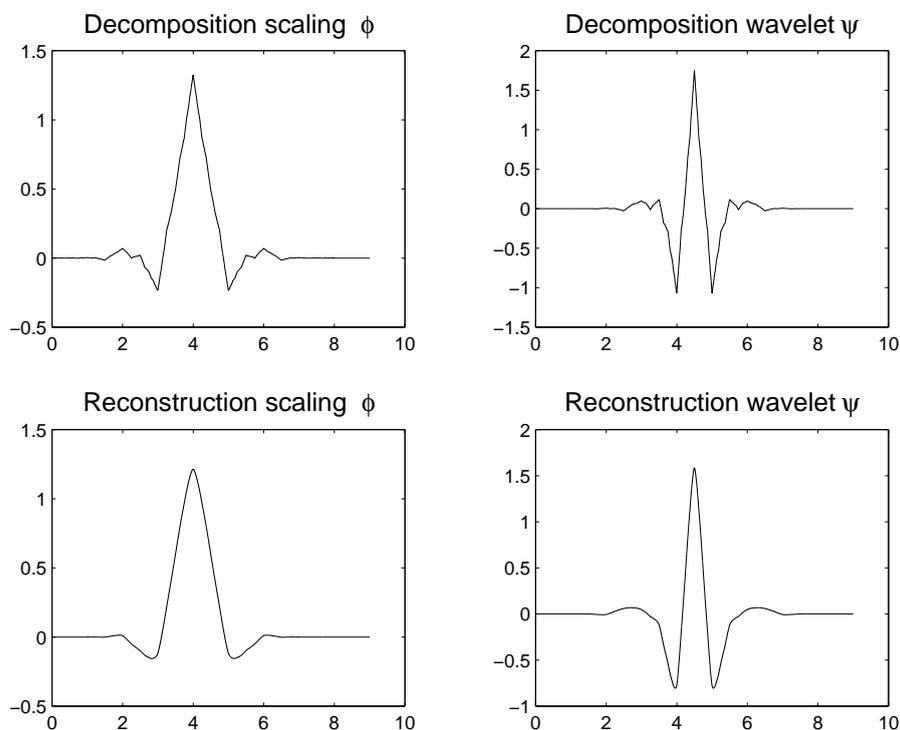


Figura 5.31: Wavelet bior4.4.

Algoritmo di decomposizione

Data $f \in V_{j+1}$ e supposti noti i coefficienti alla scala $j+1$, si vogliono calcolare i coefficienti ad una scala $\leq j$.

Poiché $f \in V_{j+1}$, si può scrivere

$$f(t) = \sum_k c_{j+1,k} \phi_{j+1,k}(t) \quad (5.120)$$

da cui, essendo $V_{j+1} = V_j \oplus W_j$

$$f(t) = \sum_k c_{j,k} \phi_{j,k}(t) + \sum_k d_{j,k} \psi_{j,k}(t)$$

Allora, supposto noto il valore di $c_{j+1,k}$, si ha

$$\begin{aligned} c_{j,k} &= (f, \tilde{\phi}_{j,k}) = \int_{\mathbb{R}} f \tilde{\phi}_{j,k} dt = \int_{\mathbb{R}} \left(\sum_n c_{j+1,n} \phi_{j+1,n} \right) \tilde{\phi}_{j,k} dt \quad \text{per la (5.120)} \\ &= \sum_n c_{j+1,n} \int_{\mathbb{R}} 2^{\frac{j+1}{2}} \phi(2^{j+1}t-n) 2^{j/2} \tilde{\phi}(2^j t - k) dt = \sum_n c_{j+1,n} \int_{\mathbb{R}} \sqrt{2} \phi(2\tau - (n-2k)) \tilde{\phi}(\tau) d\tau \\ &= \sum_n c_{j+1,n} \int_{\mathbb{R}} \phi_{1,n-2k}(\tau) \tilde{\phi}(\tau) d\tau = \sum_n c_{j+1,n} \tilde{h}_{n-2k}, \quad \text{per la (5.119)} \end{aligned}$$

In definitiva

$$c_{j,k} = \sum_n \tilde{h}_{n-2k} c_{j+1,n}$$

In modo analogo, si ha

$$d_{j,k} = \sum_n \tilde{l}_{n-2k} c_{j+1,n}$$

Riassumendo, si ha

FWT diretta

Noti $c_{j+1,k}$, $k \in \mathbb{Z}$

$$1. \quad c_{j,k} = \sum_n \tilde{h}_{n-2k} c_{j+1,n}$$

$$2. \quad d_{j,k} = \sum_n \tilde{l}_{n-2k} c_{j+1,n}$$

Iterando il procedimento si riesce a calcolare ad ogni passo sia i coefficienti $d_{j,k}$ che i coefficienti $c_{j,k}$ indispensabili per il passo successivo, in funzione di quelli ad una risoluzione più alta.

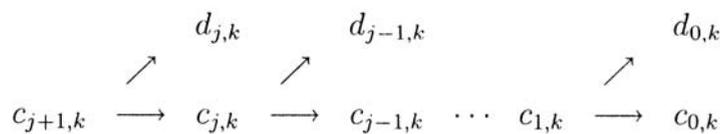


Figura 5.32: Schema di decomposizione FWT.

Algoritmo di ricostruzione

Noti i coefficienti $c_{j,k}$ e $d_{j,k}$, si vuole ricostruire la funzione f alla scala $j + 1$, ossia calcolare i coefficienti $c_{j+1,n}$ in maniera che

$$f(t) = \sum_n c_{j+1,n} \phi_{j+1,n}$$

Procedendo in maniera analoga a quanto fatto in precedenza, si ha

FWT inversa

Noti $c_{j,k}$, e $d_{j,k}$

$$c_{j+1,n} = \sum_k h_{k-2n} c_{j,k} + \sum_k l_{k-2n} d_{j,k}$$

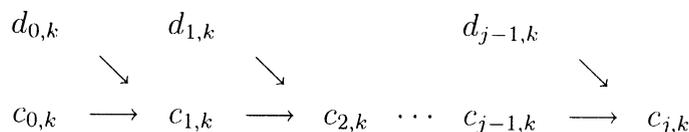


Figura 5.33: Schema di ricostruzione FWT.

La FWT inversa permette di ricostruire i coefficienti ad una data risoluzione a partire da quelli ad una risoluzione più bassa.

La FWT (diretta e inversa) per il calcolo dei coefficienti si basa su un'operazione di convoluzione, a partire dai filtri $h_n, \tilde{h}_n, l_n, \tilde{l}_n$.

Per un esempio illustrativo, si veda il caso delle wavelet Haar considerato nella Sezione 5.8.2.

5.8.8 Applicazioni delle wavelets

All'analisi più dettagliata di due delle più importanti applicazioni delle wavelet nell'ambito dello studio dei segnali: la *denoising di immagini* e la *compressione di immagini*, premettiamo un'interessante panoramica (ricavata da [1136]) delle possibili applicazioni delle wavelets.

“Wavelets have scale aspects and time aspects, consequently every application has scale and time aspects. To clarify them we try to untangle the aspects somewhat arbitrarily.

For scale aspects, we present one idea around the notion of local regularity. For time aspects, we present a list of domains. When the decomposition is taken as a whole, the de-noising and compression processes are center points.

Scale aspects. *As a complement to the spectral signal analysis, new signal forms appear. They are less regular signals than the usual ones.*

The cusp signal presents a very quick local variation. Its equation is t^r with t close to 0 and $0 < r < 1$. The lower r the sharper the signal.

To illustrate this notion physically, imagine you take a piece of aluminum foil. The surface is very smooth, very regular. You first crush it into a ball, and then you spread it out so that it looks like a surface. The asperities are clearly visible. Each one represents a two-dimension cusp and analog of the one dimensional cusp. If you crush again the foil, more tightly, in a more compact ball, when you spread it out, the roughness increases and the regularity decreases.

Several domains use the wavelet techniques of regularity study:

- *Biology for cell membrane recognition, to distinguish the normal from the pathological membranes.*
- *Metallurgy for the characterization of rough surfaces.*
- *Finance (which is more surprising), for detecting the properties of quick variation of values.*
- *In Internet traffic description, for designing the services size.*

Time aspects. *Let's switch to time aspects. The main goals are:*

- *Rupture and edges detection.*
- *Study of short-time phenomena as transient processes.*
- *Industrial supervision of gear-wheel.*

- *Checking undue noises in craned or dented wheels, and more generally in destructive control quality processes.*
- *Detection of short pathological events as epileptic crises or normal ones as evoked potential in EEG (medicine).*
- *SAR imagery.*
- *Automatic target recognition.*
- *Intermittence in physics.*

Wavelet decomposition as a whole. *Many applications use the wavelet decomposition taken as a whole. The common goals concern the signal or image clearance and simplification, which are parts of de-noising or compression.*

We find many published papers in oceanography and earth studies.

One of the most popular successes of the wavelets is the compression of the FBI fingerprints.

When trying to classify the applications by domain, it is almost impossible to sum up several thousand papers written within the last 15 years. Moreover, it is difficult to get information on real-world industrial applications from companies. They understandably protect their own information.

Some domains are very productive. Medicine is one of them. We can find studies on micro-potential extraction in EKGs, on time localization of His bundle electrical heart activity, in ECG noise removal.

*In EEGs, a quick transitory signal is drowned in the usual one. The wavelets are able to determine if a quick signal exists, and if so, can localize it. There are attempts to enhance mammograms to discriminate tumors from calcifications”.*⁴⁰

5.8.9 Denoising di immagini con wavelet

In questo paragrafo si introducono gli elementi essenziali di una delle applicazioni più interessanti della tecnica wavelet: la ricostruzione di un segnale da dati contenenti errori (*noisy data*).

Il problema si comprende facilmente osservando la Figura 5.34, nella quale un segnale originale, di tipo ‘blocks’ ([332]), è ‘corrotto’ da un rumore bianco (standard Gaussian white noise $\mathcal{N}(0,1)$) e quindi ‘de-noised’. I risultati sono ottenuti utilizzando il package Wavelet Toolbox ([1136]) in corrispondenza al seguente script.

```
snr=4;init=2055615866;
[xref,x]=wnoise(1,11,snr,init);
xd=wden(x,'heursure','s','one',3,'sym8');
ind=linspace(0,1,2^11);
subplot(3,1,1),plot(ind,xref)
subplot(3,1,2),plot(ind,x)
subplot(3,1,3),plot(ind,xd)
```

Il rumore è introdotto dalla routine `wnoise` (white noise riscalato in maniera che la deviazione standard sia `snr`; `init` è il ‘seed’ del generatore di numeri casuali) e viene ‘eliminato’ dalla routine `wden`, ove ‘heursure’, ‘s’, ‘one’ sono opzioni per il metodo utilizzato e ‘sym8’ la wavelet utilizzata (in questo caso appartenente alla famiglia Symlets).

Il problema denoising può essere schematizzato nel seguente modo

⁴⁰Per un’ampia panoramica sulle applicazioni delle wavelets in medicina e biologia, si veda [16].

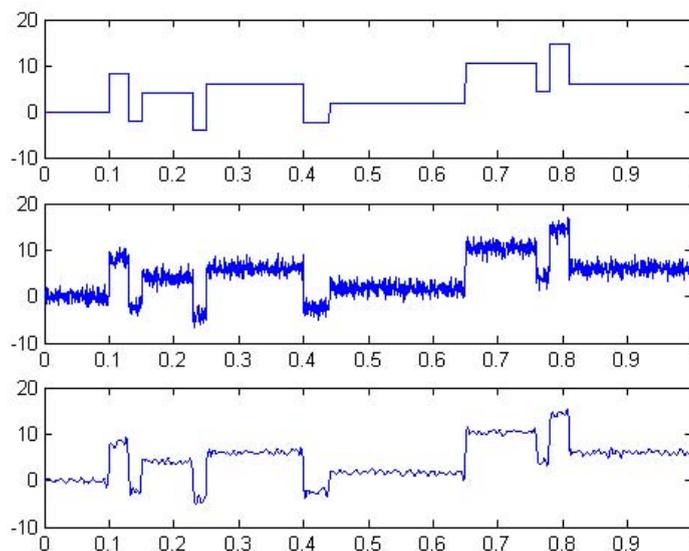


Figura 5.34: (A) segnale originale; (B) segnale ‘noisy’; (C) segnale ‘de-noised’.

- dato un segnale (ad esempio un’immagine) osservato $s(x)$, ottenuto dal segnale originario (privo di rumore) $u(x)$ con l’aggiunta di un rumore gaussiano $\sigma e(x)$

$$s(x) = u(x) + \sigma e(x)$$

si vuole determinare un’approssimazione $\tilde{u}(x)$ del segnale originale $u(x)$.

Si tratta sostanzialmente di risolvere un *problema inverso*. Da un punto di vista statistico, può essere considerato come un problema di regressione sul tempo e il metodo basato sulle wavelet può essere visto come una stima non parametrica della funzione u usando una base ortogonale.

Come abbiamo visto nella prima parte di questo capitolo, il denoising è un’esigenza tipica nell’ambito dell’acquisizione di *immagini biomediche*.⁴¹

Un’immagine può essere considerata come una funzione bidimensionale che assume in ogni punto il valore del livello di grigio (o di colore) corrispondente, in pratica una funzione costante

⁴¹ “In spite of the continuing sophistication of medical image acquisition hardware, postprocessing to reduce noise can still be very useful. Noise in X-ray computerized tomography (CT) is due to the Poisson statistics of the X-ray photons, to beam hardening, and to photon scatter, in addition to blur by motion and partial volume effects. The noise in PET, or SPECT has a Poisson distribution. Noise in magnetic resonance (MR) images is uncorrelated (white). Images produced with ultrasound techniques suffer from speckle noise. It is caused by interference of reflected ultrasonic pulses at the transducer surface. Similar noise influences are also involved in the acquisition of biological images. For instance, noise in electron micrographs as well as in gel electropherograms is often modeled as additive Gaussian white noise. These examples illustrate that it is not straightforward to remove all noise in biomedical images at the time of image acquisition. Noise suppression methods are needed as a postprocessing technique. Attention must be paid to the method’s ability to maintain fine details in the image during noise removal, since in biology and medicine, even more than in other disciplines, these details can be of critical importance” ([16]).

a tratti (del tipo segnale (A) in Figura 5.34).⁴² Le discontinuità della funzione sono localizzate lungo i ‘contorni’ dell’immagine e rappresentano la difficoltà maggiore nel problema del denoising (*fenomeno di Gibbs*, oscillazioni vicino alle discontinuità). Pensando alle caratteristiche delle wavelet, è ragionevole pensare che esse possano rappresentare un valido aiuto alla risoluzione del problema.

Rinviando alla bibliografia specializzata (cfr. in particolare [759], [103]) per un approfondimento, diamo un’idea della procedura di denoising mediante le wavelet, utilizzando [1136] come strumento illustrativo.

La procedura prevede tre passi fondamentali

- 1. Decomposizione** Si sceglie una wavelet ed un livello N . Si calcola la decomposizione wavelet del segnale s al livello N .
- 2. Modifica dei coefficienti wavelet** Sui coefficienti $d_{j,k}$ che rappresentano i dettagli si operano delle scelte, annullando quei coefficienti il cui modulo sia al di sotto di una tolleranza (metodo *hard threshold*) prefissata.⁴³

Il metodo wavelet thresholding può generare oscillazioni vicino alle discontinuità, specialmente quando il segnale contiene ‘molto’ rumore. La conseguenza è un’alterazione dei contorni (fenomeno di Gibbs).

Per superare questo inconveniente, sono state avanzate diverse proposte. Ricordiamo, ad esempio, una modifica della tecnica *hard thresholding*, nota come *soft thresholding* ([333]).⁴⁴

Se t indica la threshold, d il coefficiente originale e d^* , nel metodo *hard threshold* si ha $d^* = d$ se $|d| > t$ e $d^* = 0$ se $|d| \leq t$. Nel metodo *soft thresholding* si ha

$$d^* = \text{sign}(d) \max\{0, |d| - t\}$$

⁴²Una immagine digitalizzata è rappresentata da una matrice $M \times N$ i cui elementi rappresentano il livello di grigio (o di colore, *luminance* o *brightness*) su un insieme discreto di elementi grafici elementari (noti come *pixels*). Il valore della luminance è rappresentato con una precisione B predefinita. Nelle applicazioni pratiche, è comune una precisione di 8 bits (motivata sia dalla struttura della memoria dei calcolatori (1 byte=8 bits), che dal ‘range dinamico’ dell’occhio umano). Il valore della luminance ad ogni pixel è un numero compreso tra 0 e $2^B - 1$ (255 per $B=8$).

⁴³Il metodo thresholding è una tecnica di approssimazione non lineare. Rispetto agli algoritmi lineari che mantengono solo le basse frequenze, identificando le alte frequenze con il rumore (che viene così eliminato), gli algoritmi non lineari riconoscono sia le alte che le basse frequenze, scegliendo semplicemente i coefficienti più grandi di una certa soglia.

⁴⁴Un’idea interessante, introdotta in [206], si basa sul *metodo di regolarizzazione di Tikhonov*, che abbiamo esaminato in precedenza. Il metodo, nell’ambito della ricostruzione delle immagini, assume la seguente forma. Dato un parametro positivo λ (il parametro di regolarizzazione) ed un’immagine disturbata $s(x)$, definita in un dominio finito Q , si cerca una funzione $\tilde{u}(x)$ che risolve il seguente problema di minimo

$$\min_{u \in Y} \|s - u\|_2^2 + \lambda \|u\|_Y$$

ove Y è un opportuno spazio funzionale, che ‘misura’ la regolarità delle approssimazioni u . L’idea è proprio quella di bilanciare la bontà del fitting $\|s - u\|_2^2$ con la regolarità dell’immagine ricostruita. Diverse scelte di Y conducono a diverse famiglie di problemi variazionali. Una scelta interessante è lo spazio BV delle funzioni a variazione limitata, che permette all’immagine ricostruita di avere ‘salti’ (aspetto essenziale per mantenere nelle immagini i contorni). Per la definizione ed uno studio delle proprietà dello spazio BV si veda [30], e per alcuni esperimenti numerici sul metodo ora considerato si veda, ad esempio, [723].

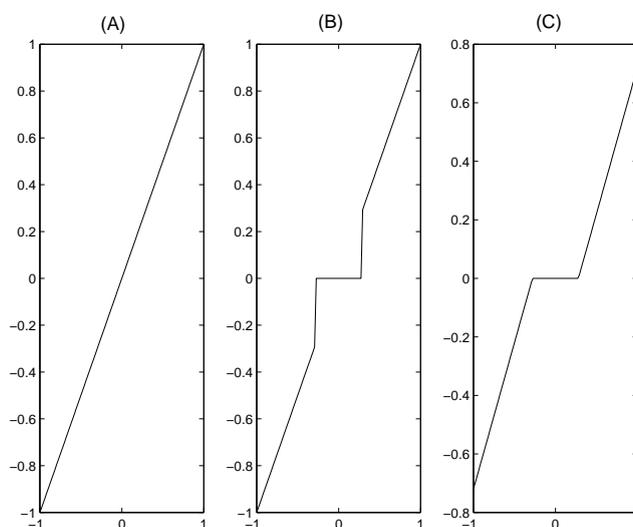


Figura 5.35: Hard e soft thresholding; (A) coefficiente originale (B) coefficiente hard thresholded; (C) coefficiente soft thresholded.

Le due tecniche sono illustrate in Figura 5.35, ottenuta utilizzando in [1136] le seguenti istruzioni.

```
thr=0.28;
ythard=wthresh(y,'h',thr);
ytsoft=wthresh(y,'s',thr);
```

Come si vede, mentre la procedura soft, a differenza della hard, non crea discontinuità in $d = \pm t$.

Per la scelta del valore della threshold esistono diverse strategie, che possono tener conto anche della natura statistica del rumore. Ad esempio, in [1136] la scelta della threshold `thr` viene ottenuta dalla funzione `thselect`

```
thr = thselect(y, tptr)
```

ove l'opzione `tptr` prevede le seguenti possibilità

- `'rigrsure'`: utilizza il principio *Stein's Unbiased Estimate of Risk* (SURE, quadratic loss function). Si ha una stima del rischio per ogni particolare valore della threshold. Il valore selezionato corrisponde al valore di minimo rischio.
- `'sqtwolog'`: utilizza una forma fissa uguale a $\sqrt{(2 * \log(\text{length}(s)))}$.
- `'heursure'`: una combinazione delle due precedenti
- `'minimaxi'`: è l'opzione che realizza il minimo, su un dato insieme di funzioni, del massimo 'mean square error'.

3. ricostruzione Si calcola la ricostruzione wavelet, utilizzando l'approssimazione originale dei coefficienti di livello N e i coefficienti dei dettagli dei livelli da 1 a N.

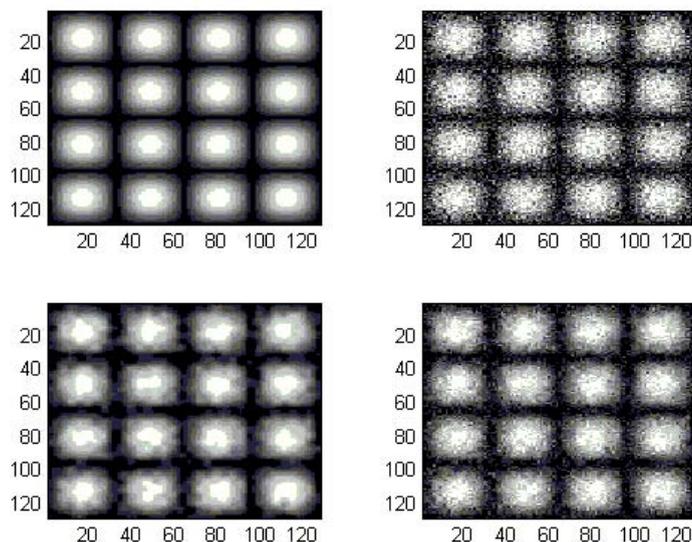


Figura 5.36: (A) immagine; (B) immagine noisy; (C) immagine de-noised (thr = 80.6881); (D) immagine de-noised (thr = 15).

Come illustrazione del procedimento di denoising nel caso di immagini bidimensionali, in Figura 5.36 sono riportati i risultati ottenuti utilizzando [1136] attraverso le seguenti istruzioni.

```
load sinsin;
init=2055615866; randn('seed',init);
colormap(map)
x=X+18*randn(size(X));
[thr,sorh,keepapp]=ddencmp('den','wv',x);
thr=80.6881;
thr1=15;
xd=wdencmp('gbl',x,'sym4',2,thr,sorh,keepapp);
subplot(2,2,1),image(X)
subplot(2,2,2),image(x)
subplot(2,2,3),image(xd)
xdd=wdencmp('gbl',x,'sym4',2,thr1,sorh,keepapp);
subplot(2,2,4),image(xdd)
```

I risultati mostrano, in particolare, l'importanza della scelta della threshold.

5.8.10 Compressione di immagini

La compressione si basa sull'idea che un segnale 'regolare' possa essere approssimato in maniera accurata da un 'piccolo' numero di coefficienti di approssimazione (a un livello scelto convenientemente) e da alcuni coefficienti di dettaglio.

L'obiettivo può essere così schematizzato ([1077])

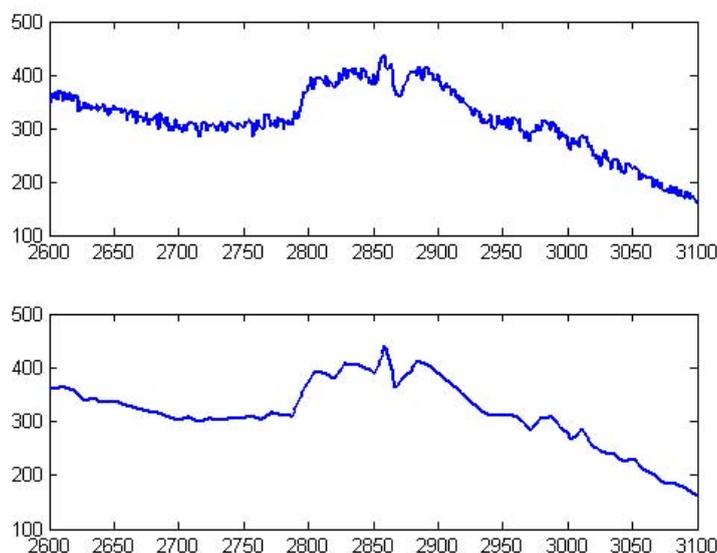


Figura 5.37: (A) segnale originale; (B) segnale compresso. Il segnale è recuperato per il 99.95% (perf12), mentre la percentuale dei coefficienti eliminati nella compressione è del 85.08% (perf0).

To provide reduced storage representations of time-frequency coherent signals under the constraint that sufficiently high quality replicas of the originals are obtained from the reduced representations.

La procedura di compressione, analogamente a quella di denoising, prevede i tre passi: *decomposizione, thresholding, ricostruzione*. Le due procedure si distinguono per il modo differente di applicare l'operazione *thresholding*. Come illustrazione riportiamo alcuni risultati ottenuti mediante [1136]. Per un approfondimento, si veda ad esempio [319], [1077],

La Figura 5.37 si riferisce alla compressione di una parte di un segnale corrispondente al consumo di elettricità. Di seguito riportiamo le istruzioni utilizzate

```
load leleccum; indx=2600:3100;
x=leleccum(indx);
n=3; w='db3';
[c,l]=wavedec(x,n,w);
thr=35;
[xd,cxd,lxd,perf0,perf12]=wdencmp('gb1',c,l,w,n,thr,'h',1);
perf0
perf12
subplot(2,1,1), plot(indx,x);
subplot(2,1,2), plot(indx,xd)
```

La funzione `wavedec` effettua la decomposizione del segnale utilizzando, in questo caso, la wavelet 'db3'. La successiva funzione `wdencmp` effettua la compressione utilizzando la threshold fissata `thr=35`.

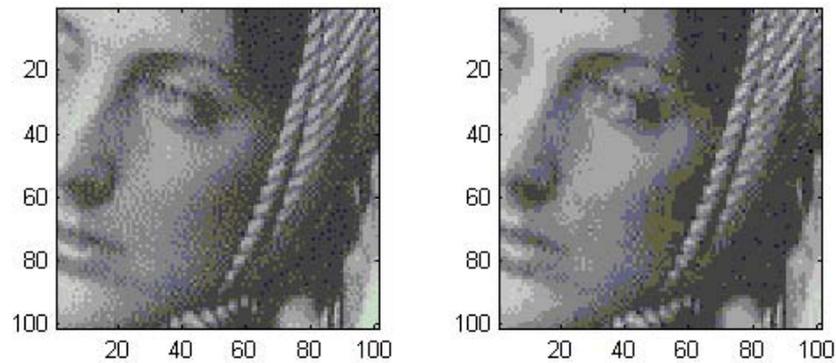


Figura 5.38: La seconda immagine è ottenuta dalla prima immagine (immagine originale) mediante compressione utilizzando la wavelet 'sym2' e la soglia $\text{thr} = 20$. L'immagine è recuperata per il 99.14% (perf12), mentre la percentuale dei coefficienti eliminati nella compressione è del 79.51% (perf0).

Il parametro di output ' perf0 ' (*number of zeros*) indica la percentuale dei coefficienti della wavelet che sono stati posti uguali a zero, e il parametro ' perf12 ' (*retained energy*) indica la percentuale dell'energia dell'immagine (norma in L^2) che è stata conservata nel processo di compressione.

Come riportato in figura, l'energia del segnale è praticamente mantenuta, mentre una buona percentuale dei coefficienti è azzerata.

La Figura 5.38 si riferisce ad un test standard nell'ambito delle immagini bidimensionali ed è ottenuta mediante le seguenti istruzioni, ove la funzione `wavedec2` effettua la decomposizione wavelet in due dimensioni. In questo caso la wavelet utilizzata è la 'sym2' (famiglia Symlets).

```
load woman; x=X(100:200,100:200);
nbc=size(map,1);
colormap(map)
n=5;w='sym2'; [c,l]=wavedec2(x,n,w);
thr=20;
[xd,cxd,lxd,perf0,perf12]=wdencmp('gb1',c,l,w,n,thr,'h',1);
perf0
perf12
subplot(1,2,1),image(x);axis square
subplot(1,2,2),image(xd);axis square
```

The engineers use optimization theory to arrive at a most efficient design;
the theoretical biologists use the theory "to infer nature's design already created by natural selection".

L. A. Seegel

Mysterious in the light of day,
Nature retains her veil, despite our clamors:
That which she doth not willingly display
Cannot be wrenched from her
with levers, screws, and hammers.
J.W. von Goethe, *Faust*

Capitolo 6

Forme e modelli nei sistemi biologici

La bellezza delle forme in natura e la varietà delle configurazioni (shapes), strutture, modelli (patterns) degli esseri viventi sono, oltre che fonte continua di ammirazione e di meraviglia, oggetto e stimolo per interessanti indagini scientifiche.

Ben nota è la riflessione di Galileo Galilei (cfr. Figura 6.1), che dalla metafora geometrica della natura prende lo spunto per affermare l'importanza interpretativa della matematica.



La filosofia è scritta in questo grandissimo libro che continuamente ci sta aperto innanzi a gli occhi (io dico l'universo), ma non si può intendere se prima non s'impara a intender la lingua, e conoscer i caratteri, ne' quali è scritto. Egli è scritto in lingua matematica, e i caratteri son triangoli, cerchi, ed altre figure geometriche, senza i quali mezzi è impossibile a intenderne umanamente parola; senza questi è un aggirarsi vanamente per un oscuro laberinto.

Figura 6.1: 'Il Saggiatore, nel quale con bilancia esquisita e giusta si ponderano le cose contenute nella *Libra Astronomica e Filosofica* di Lotario Sarsi Sigensano, scritto in forma di lettera all'Illustrissimo e Reverendissimo Monsig. D. Virginio Cesarini Accademico Linceo Maestro di Camera di N. S. dal Signor Galileo Galilei, Accademico Linceo Nobile Fiorentino Filosofo e Matematico Primario del Serenissimo Gran Duca di Toscana alla Santità di N. S. Papa URBANO OTTAVO' (1623).

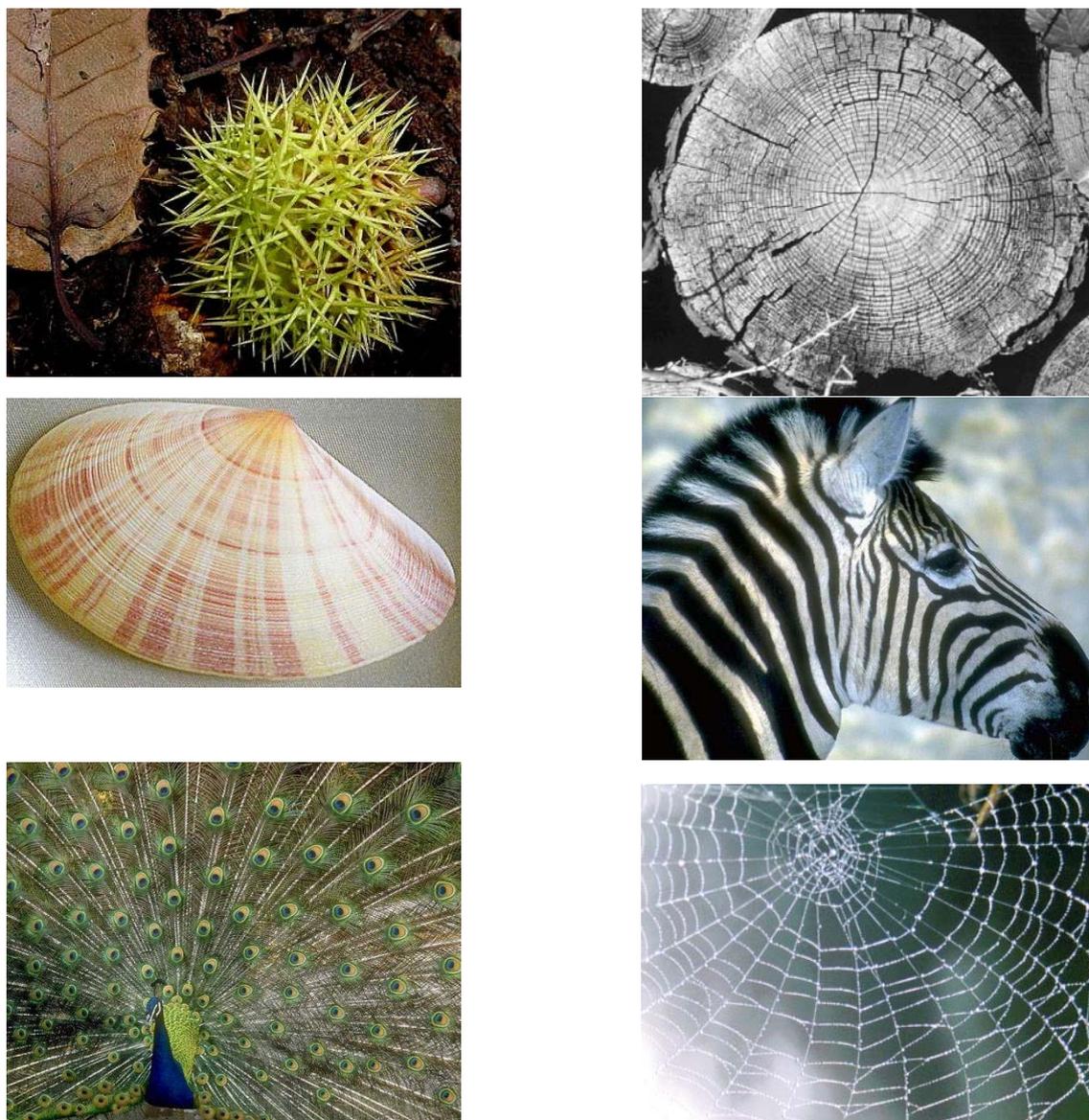


Figura 6.2: Alcuni patterns in natura.

Da sempre, le forme degli esseri viventi sono state utilizzate come strumento di *classificazione* tra gli organismi.

Lo studio dei fenomeni che sono alla base di tali forme sono, invece, più recenti.

Inizialmente, si è cercato di sondare le forme naturali con concetti geometrici o semplici analogie fisiche. Ad esempio, nella disciplina indicata comunemente con il termine *Phyllotaxis*¹ si studia la disposizione geometrica delle parti di una pianta: foglie, rami, sulla base di sequenze matematiche (quali i numeri di Fibonacci). Le configurazioni di piccoli organismi acquatici (*Radiolari*) e le strutture create dalle suddivisioni successive di cellule sono state confrontate a quelle formate da bolle di sapone sospese su sottili intelaiature di ferro e descritte da modelli matematici introdotti sostanzialmente da F. Plateau² (cfr. ad esempio [360], [361], [599]).

Più recentemente, l'interesse si è orientato maggiormente allo studio dello sviluppo, la differenziazione e la morfogenesi³ degli esseri viventi.

Un contributo storico in questo senso è rappresentato dal lavoro di D'Arcy Thompson ([1083])⁴ nel quale la formazione di un organismo è considerato come un evento nello spazio-tempo, e non meramente una configurazione nello spazio. Questo punto di vista è anche alla base della maggior parte dei modelli matematici introdotti successivamente.

Un nuovo impulso allo studio teorico della morfogenesi è stato dato, 35 anni dopo il lavoro di D'Arcy, da una scoperta fatta da un giovane matematico inglese, Alan Turing (1912–1954). In un sorprendente lavoro del 1952 ([1096]), Turing suggerisce la possibilità che, in determinate reazioni fra particolari sostanze (chiamate *morphogens*), la diffusione possa avere un effetto 'destabilizzante' creando delle distribuzioni non omogenee (chiamate *prepatterns*) delle concentrazioni delle sostanze chimiche interessate. I *prepatterns*, interpretati come 'segnali' per la differenziazione cellulare, sono allora all'origine della morfogenesi.

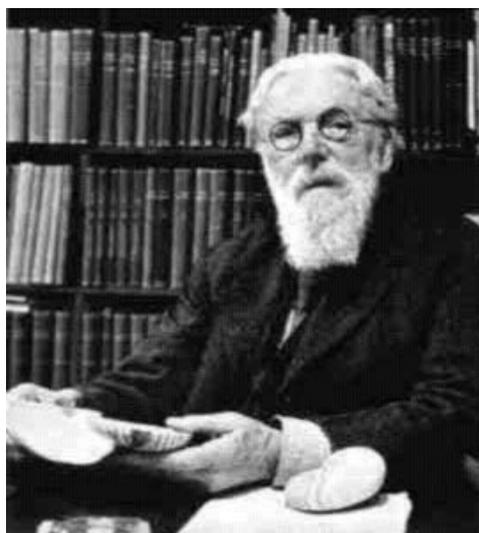
Il modello di Turing, noto anche come *meccanismo della reazione-diffusione*, in quanto

¹φύλλον, foglia, τάξις, disposizione.

²Joseph Antoine Ferdinand Plateau (1801–1883), fisico belga, noto in particolare per l'osservazione che le bolle di sapone corrispondono a superfici minimali. Il problema è stato affrontato teoricamente da Weierstrass, Riemann, Schwarz. Plateau scrisse anche lavori in teoria dei numeri insieme a Quetelet. Rimase cieco a 40 anni per aver sperimentato la luce del sole per 25 secondi.

³μορφή, forma, γένεσις, origine.

⁴Dal [link 37](#): "In this 1917 classic, D'Arcy Thompson provides a mathematical analysis of biological processes, especially growth and form. D'Arcy believes that natural selection has a limited function in evolution: it removes the unfit, but it does not account for significant progress. D'Arcy believes that new structures arise because of mathematical and physical properties of living matter, just like the shape of nonliving matter. Form is a mathematical problem, and growth is a physical problem. The form of an object is the resultant of forces. By simply observing the object, we can deduce the forces that have acted or are acting on it. This is easily proved of a gas or a liquid, whose shape is due to the forces that contain it, built it is also true of solid objects like rocks and car bodies, whose shapes are due to forces that were applied to them. D'Arcy believes that living organisms also owe their form to a combination of internal forces of molecular cohesion, electrical or chemical interaction with adjacent matter, and global forces like gravity. The formative power of natural forces expresses itself in different ways depending on the scale of the organism. Mammals live in a world that is dominated by gravity. Bacteria live in a world where gravity is hardly visible but chemical and electrical properties are significant. D'Arcy investigates what physical forces would be responsible for the surface-tension that holds together and shapes the membrane of a cell, and then analogously for cell aggregates, i.e. tissues, and then skeletons. While his formulas have not stood up to experimental data, the underlying principle is still powerful: D'Arcy believes that genetic information alone does not fully specify form. Form is due to the action of the environment (natural forces) and to mathematical laws. D'Arcy was fascinated by the geometric shapes of shells and sponges and believed that their geometry could not be explained on the basis of genetics but would be explained in terms of mathematical relationships".



...something of the use and beauty of mathematics I think I am able to understand. I know that in the study of material things number, order, and position are the threefold clue to exact knowledge: and that these three, in the mathematician's hands, furnish the first outlines for a sketch of the Universe.

A chiusura del libro *On Growth and Form*

Figura 6.3: D'Arcy Wentworth Thompson (1860–1948) con una 'Nautilus shell'.

descritto da un sistema di equazioni alle derivate parziali contenenti termini diffusivi e di reazione, sarà analizzato nel seguito, insieme ad alcune sue generalizzazioni.⁵

Ritornando all'utilizzo degli strumenti matematici per una 'descrizione' degli oggetti viventi, è da rilevare che molti di tali oggetti, in contrasto con quelli costruiti dall'uomo, presentano a prima vista un alto grado di irregolarità e frammentazione e non possono essere facilmente descritti mediante modelli geometrici tradizionali, quali le sfere, le linee, i cerchi, eccetera. In sostanza, non assomigliano a oggetti 'normali' della geometria euclidea.

Inoltre, osservazioni più fini rivelano che tali oggetti sono spesso caratterizzati, entro un certo limite di scale, dalla proprietà interessante della autosimilarità (*self-similarity*): uno 'zooming' dell'oggetto evidenzia gli stessi dettagli.

Un ben noto esempio di *self-similarity* in biologia è il polmone umano. I bronchi e i bronchioli formano un 'tree-like branching pattern', ove il branching pattern su scale più piccole è simile a quello su scale più grandi (cfr. ad esempio [470]).

Gli insiemi con la proprietà di *self-similarity* sono stati oggetto di studio già da lungo tempo nella matematica. In realtà, tali insiemi sono stati spesso utilizzati come esempi per i quali non possono essere determinate certe proprietà matematiche, ossia come 'bench mark' di situazioni patologiche. Si pensi ad esempio all'insieme di Cantor (1872), alla curva di Weierstrass, continua ma non derivabile in alcun punto (1875).

La possibilità di utilizzare gli insiemi *self-similar* come modelli per studiare le forme in natura è stata evidenziata, in particolare, da Mandelbrot (anni '80, [760, 761, 762]), a cui si attribuisce anche l'introduzione del termine 'fractal' (dal latino *fractus*, participio passato di

⁵Il termine 'sorprendente' utilizzato precedentemente per richiamare il risultato di Turing, si riferisce al fatto che la diffusione ha, solitamente, un effetto 'regolarizzante'; eliminando i gradienti chimici, tende a introdurre una distribuzione spaziale uniforme delle concentrazioni. Al contrario, nelle reazioni indicate da Turing la diffusione genera gradienti chimici e incoraggia 'patterns' chimici non uniformi. E' opportuno, comunque, tenere presente che il sistema differenziale considerato da Turing è non lineare, e allora, come si vedrà, dal punto di vista matematico è possibile l'esistenza di 'fronti d'onda' (*travelling waves*). Per notizie biografiche sulla importante figura di A. Turing, si veda ad esempio il [link 38](#).

frangere, abbreviazione di ‘fractional dimension’) per indicare un insieme (una curva od una superficie) self-similar, ossia indipendente dalla scala.⁶

Anche questo capitolo, come i precedenti, ha il solo scopo di aprire una finestra sui vari aspetti del problema delle forme in natura, che, come abbiamo visto, possono essere affascinanti dal punto di vista artistico, e intriganti dal punto di vista scientifico. Per un approfondimento, verrà indicato di volta in volta un opportuno materiale bibliografico.

Un argomento strettamente collegato con quelli trattati in questo capitolo si riferisce al rapporto tra la forma di un organismo vivente e l’ambiente in cui esso vive, in particolare per quanto concerne il movimento (uccelli, pesci, ...). Il problema è stato introdotto brevemente nel paragrafo 2.8.9 (in maniera più approfondita, si veda ad esempio [725], [1113], [219], [69]).

Tra le numerose altre idee e strumenti utili nello studio e nel riconoscimento delle forme, ci limiteremo a segnalare i diagrammi di Voronoi (*Voronoi diagrams*) e la collegata *triangolazione di Delaunay (Delaunay tessellation)*. Per una adeguata trattazione di tale strumento, interessante in numerosi altri contesti⁷, si veda in particolare [859].

6.1 Fillotassi

In maniera schematica, la *fillotassi (phyllotaxis)* studia la disposizione delle foglie, dei rami, dei fiori o dei semi nelle piante, con lo scopo principale di evidenziare l’esistenza di patterns regolari.⁸

Per un’interessante raccolta di tali patterns, insieme alle numerose teorie avanzate per giustificarne l’esistenza, si può vedere il libro di R.V. Jean (1984, [610]), che contiene anche suggerimenti per ulteriori ricerche e problemi collegati alla fillotassi. Per un continuo aggiornamento si vedano, ad esempio, i **links** 34, 35.

Una presenza ‘matematica’ pressoché costante nei patterns biologici è la nozione di *sezione aurea*, insieme a quella, come vedremo collegata alla precedente, di *successione dei numeri di Fibonacci*.⁹

⁶ ‘Clouds are not spheres, mountains are not cones, coastlines are not circles, and bark is not smooth, nor does lightning travel in a straight line’, Mandelbrot. Al contrario ‘Ogni cosa in Natura può essere vista in termini di conici, cilindri, e sfere’, Paul Cezanne.

⁷ “. . . antropology, archaeology, astronomy, biology, cartography, chemistry, computational geometry, crystallography, ecology forestry, geography, geology, linguistics, marketing, metallography, meteorology, operations research, physics, physiology, remote sensing, statistics, and urban and regional planning, [859].

⁸ “Phyllotaxis is the study of plant patterns. Despite their diversity similar patterns are observed in many different types of plants. A common eye catching pattern consists of two sets of spirals forming a lattice. This can be seen in the stamens and carpels of flowers, the florets of compound flowers, the scales of pine cones, cycads, and seed ferns. This pattern is known as Spiral Phyllotaxis. The tip of a plant shoot is known as the apex. The apex contains meristematic tissue, i.e. a region containing undifferentiated stem cells. This region is called the apical meristem. The apical meristem is responsible for the production of plant organs such as leaves, thorns, tendrils, sepals, petals, etc. Near the boundary of the meristem is a region called the apical ring. It’s in this region that the new plant organs are formed. It usually takes a microscope to observe the process. Plant organs begin when cells in a spot along the apical ring undergo extensive cell divisions resulting in a bump, called a primordium, on the side of the apical ring. The phyllotactic pattern exhibited by the primordia is preserved as they develop into the various plant organs. Therefore with a good model of meristematic development (Dynamical Systems) we can account for the phyllotactic patterns found in plants. The Dynamical Systems approach goes beyond merely providing a mathematical framework for describing the patterns observed in plants and can be used to make testable predictions about the developmental process (**link** 36).

⁹ “Around the turn of the 18th century the well known Astronomer Johanne Kepler observed that the Fibonacci

A titolo puramente illustrativo, riportiamo alcuni esempi; per molti altri si veda ad esempio, oltre [610], [611], [612], [926], [277], [270], [302], [1042], [23], [785], [795], [1120], [1121].

Successivamente, richiameremo la definizione e alcuni risultati relativi alla nozione di sezione aurea e di numeri di Fibonacci.

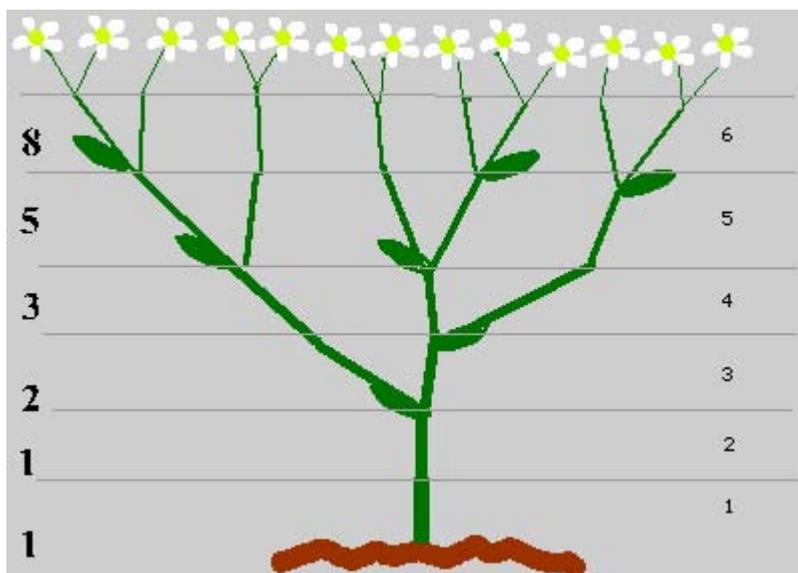


Figura 6.4: Numeri di Fibonacci e processo di ramificazione.

Esempio 6.1 Per quanto riguarda la emissione di nuovi rami, alcune piante, ad esempio la *Achillea ptarmica*¹⁰, seguono la seguente regola. Ogni nuovo ramo, prima di germogliare, richiede un periodo di tempo fisso. La lunghezza di tale periodo dipende naturalmente dal tipo di pianta. Per fissare le idee, supponiamo che sia di due mesi. Successivamente, comunque, tale ramo germoglia a intervalli di tempo più brevi; supponiamo, ad esempio ad ogni mese.

Prendendo come unità di tempo il mese, il numero dei rami evolve come mostrato in Figura 6.4, ossia seguendo la successione

$$1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, \dots \quad (6.1)$$

numbers are common in plants. And around 1790 Bonnet made this observation more precise by pointing out that in spiral phyllotaxis the number of spirals going clockwise and counter-clockwise were frequently two successive Fibonacci numbers. For example the Daisy shown above has 21 spirals going in one direction and 34 spirals going in the other direction. The pair of (21, 34) is called the phyllotactic numbers of the flower. One consequence of the Dynamical Systems approach is that the Fibonacci numbers appear naturally. There is no need to assume the plants are attempting to achieve any number theoretic goal. . . The Dynamical Systems approach suggests that the prevalence of the Fibonacci numbers is due to the fact that plants follow the same pathways during their early stages of development. The pattern established early in development is then preserved in the adult plant. This does not contradict the theory of evolution. Rather it suggests that natural selection is acting to promote certain types of developmental process" (link 36).

It should be frankly admitted that in some plants the numbers do not belong to the sequence of Fibonacci numbers but to sequence of Lukas numbers or even to the still more anomalous sequences . . . Thus we must face the fact that phyllotaxis is really not a universal law but only a fascinatingly prevalent tendency" (H.S.M. Coxeter [277]).

¹⁰Nome Botanico: Ptarmica di Achillea, Nome comune: Millefoglie, Sneezewort.

caratterizzata dal fatto che ogni elemento della successione è la somma dei due immediatamente precedenti. ■

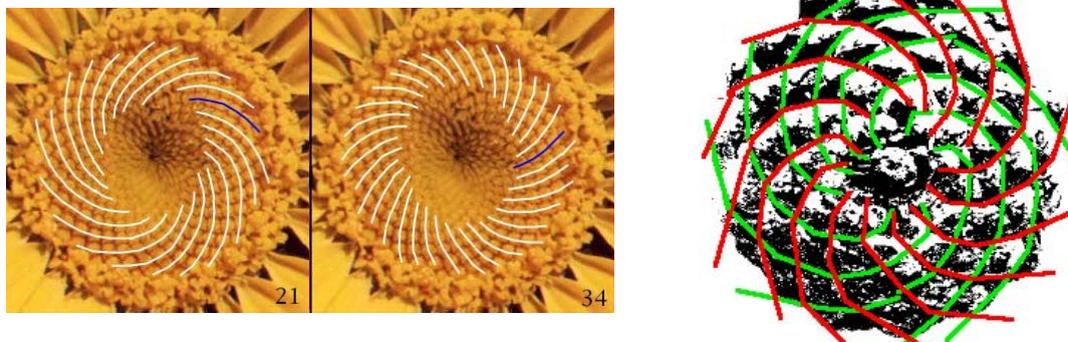


Figura 6.5: Numeri di Fibonacci e spirali, rispettivamente nella disposizione dei semi nei fiori e nella forma di una pigna.

Esempio 6.2 Su molti fiori, il numero dei petali è un numero appartenente alla successione (6.1). Dal [link 35](#) riportiamo il seguente elenco

3 petali: *lilium*, *iris*

Spesso il *lilium* ha 6 petali formati da due insiemi di 3.

5 petali: *ranunculus*, *rosa selvatica*, *aquilegia*.

8 petali: *delphinium*.

13 petali: *senecio*, *tagetes*, *cineraria*.

21 petali: *aster*, *chicorium intybus*.

34 petali: *musa paradisiaca*, *chrysanthemum*.

55, 89 petali: *asteraceae*

Esempio 6.3 La prima fotografia in Figura 6.5 rappresenta la disposizione dei semi in una margherita. Come mostrato dalle linee sovrapposte alla fotografia, i semi sembrano formare delle spirali che si sviluppano sia in senso antiorario che in senso orario. Si può vedere che i numeri delle spirali nelle due direzioni (risp. 21 e 34) sono elementi successivi della successione (6.1). In effetti, è quanto sembra avvenire frequentemente in natura (cfr. [610]), con rapporti, a secondo dei casi, differenti: $2/3$, $3/5$, $5/8$, $8/13$, $13/21$, $21/34$.

La ragione potrebbe essere che tali disposizioni realizzano un ‘impacchettamento ottimale’ (optimal packing), nel senso che i semi sono distribuiti uniformemente sia al centro che in periferia.¹¹

Una configurazione analoga si riscontra nelle pigne (cfr. Figura 6.5 e [153]).

Altra circostanza in cui è possibile ritrovare la successione (6.1) riguarda la disposizione delle foglie intorno al loro stelo. Esse si dispongono in maniera che le foglie in alto nascondano quelle in basso il meno possibile e sia ottimizzata la quantità di sole e di acqua condivisa. Si ritrovano allora gli elementi della successione sia nelle rotazioni intorno allo stelo che nel numero di foglie tra due foglie parallele. Si è stimato che il 90% di tutte le piante mostrino tale pattern nelle foglie. ■

¹¹Che gli elementi della successione (6.1) siano alla base di processi ‘ottimizzanti’, è indicato anche dal fatto che sul loro utilizzo sono basati (cfr. ad esempio [240]) algoritmi di minimizzazione che sono ottimali dal punto di vista della complessità computazionale.

6.1.1 Numeri di Fibonacci e sezione aurea

In questo paragrafo esamineremo un po' più in dettaglio le proprietà della successione (6.1) e i suoi rapporti con la nozione di sezione aurea. Per un approfondimento si veda ad esempio, [1116], [438], [655], [441] e per un continuo aggiornamento i **links** 39, 35 e la rivista *The Fibonacci Quarterly* edita dal 1963 dalla Fibonacci Association (University Santa Clara, California).

Il nome, *numeri di Fibonacci*, dato a tale successione dal matematico Lucas¹², è motivato da un problema posto nel 1202 da Leonardo Fibonacci nel libro *Liber Abbaci*.¹³

Il problema era sostanzialmente un problema di natura numerica (un esercizio nell'addizione), ma curiosamente prendeva come metafora il comportamento riproduttivo dei conigli; per questo motivo, è considerato come uno dei primi problemi di biomatematica.¹⁴

Problema dei conigli “Una coppia di conigli fu posta in un recinto per determinare quanti conigli potevano essere prodotti da questa coppia in un anno, supponendo che ogni mese ogni coppia ne crei un'altra, la quale dal secondo mese in poi diventa produttiva.

Poiché la prima coppia ha figliato nel primo mese, il numero raddoppia, e nel primo mese si hanno due coppie. Di queste, una coppia, la prima, figlia nel secondo mese, in modo che alla fine del secondo mese le coppie di conigli sono tre. Di queste coppie, due figliano nel mese seguente, in modo che alla fine del terzo mese sono nate altre due coppie di conigli e il numero totale delle coppie sale così in questo mese a cinque. Tre di queste cinque coppie figliano il mese seguente, così che nel quarto mese il numero delle coppie sale a otto. Cinque di queste coppie producono altre cinque coppie, che, unite alle otto coppie già esistenti, portano a 13 le coppie nel quinto mese. Cinque di queste tredici coppie non figliano nel mese seguente, mentre figliano le rimanenti otto coppie, portando al sesto mese il numero delle coppie a 21. Aggiungendo a queste le 13 coppie nate nel settimo mese, abbiamo un totale di 34 coppie. Aggiungendo a queste le 21 coppie nate nell'ottavo mese . . . Finalmente, aggiungendo a queste le 144 coppie nate nell'ultimo mese, abbiamo un totale di 377 coppie. Questo è il numero di coppie prodotte alla fine dell'anno dalla prima coppia di conigli posta nel recinto.

¹²Lucas, Eduoard (1842-1891), matematico francese, noto per i suoi studi nella teoria dei numeri, con particolare riferimento alla successione (6.1). Utilizzando tale successione ha dimostrato che il numero di Mersenne M_{127} ($2^{127} - 1$) è un numero primo (rimane il più grande numero primo scoperto senza l'aiuto del calcolatore). Il test introdotto da Lucas venne poi ulteriormente raffinato nel 1930 da Lehmer. Lucas è anche ben noto per i suoi interessi nella matematica ‘ricreativa’ (Towers of Hanoi puzzle).

¹³Leonardo da Pisa, meglio conosciuto con il nome di Fibonacci (contrazione di *filius Bonacci*, cioè figlio di Bonaccio). Il *Liber abbaci*, un lavoro contenente la maggior parte delle conoscenze aritmetiche e algebriche di quel tempo, ha avuto una funzione fondamentale nello sviluppo della matematica dell'Europa occidentale; in particolare, attraverso tale libro venne diffusa la conoscenza della numerazione indoarabica. La prima edizione dell'opera è andata persa, ma nel 1228 Leonardo ne elaborò una seconda, su richiesta del suo maestro, lo scozzese Michaël Scottas, astrologo di corte dell'imperatore Francesco II. Questa seconda edizione è stata conservata e venne ristampata nel 1857 [B. Boncompagni, *Scritti di Leonardo Pisano* (Roma, 1857-1862), 2 Vol.; la successione (6.1) appare nel Vol. 1, pp. 283-285]. La stessa sequenza appare anche nel lavoro di Keplero, 1611, in connessione con la *fillotassi*. Una prima indicazione del legame stretto tra la successione (6.1) e la *teoria degli algoritmi* si ha nel 1844, quando G. Lamé la utilizza per studiare l'efficienza dell'algoritmo di Euclide.

¹⁴L'esposizione del problema è, per quanto riguarda il linguaggio, adattata da quella originale, scritta in latino medievale, di non facile lettura. Per curiosità, ricordiamo un altro problema algebrico contenuto nel *Liber abbaci*: *Il problema delle sette vecchie che andavano a Roma*, ognuna con sette muli, ogni mulo carico di sette sacchi, ogni sacco contenente sette pani, per ogni pane sette coltelli, ogni coltello in sette foderi. Ci si domanda quanti oggetti sono stati trasportati globalmente. Leonardo fornisce la risposta applicando il concetto della *serie geometrica*, con valore iniziale 7 e ragione 7, i cui 6 termini devono essere sommati, dando come totale 137256 oggetti.

Avendo già rilevata la natura metaforica del modello, non discuteremo sui suoi limiti ‘descrittivi’, ma piuttosto ci soffermeremo ad analizzare le proprietà della successione numerica che è alla base della risoluzione del problema.

Consideriamo una generica successione $\{u_n\}$ con la proprietà

$$u_n = u_{n-1} + u_{n-2} \quad \text{per ogni } n > 2 \quad (6.2)$$

L’equazione (6.2) è un esempio di *formula ricorrente*, o *equazione alle differenze*.

Ogni successione che verifica la condizione (6.2) viene considerata una *soluzione*. Ad esempio, le successioni

$$\begin{aligned} &2, 5, 7, 12, 19, 31, 50, \dots \\ &1, 3, 4, 7, 11, 18, 29, \dots \\ &-1, -5, -6, -11, -17, \dots \end{aligned}$$

sono soluzioni differenti dell’equazione (6.2).

Se fissiamo tuttavia *i primi due termini* della successione, la soluzione viene *univocamente individuata*.

Fissando, ad esempio, $u_1 = 1$ e $u_2 = 1$, si ottiene la successione (6.1) che, rappresentando la soluzione del problema dei conigli, viene chiamata *successione di Fibonacci* e i suoi termini *numeri di Fibonacci*.¹⁵

Proprietà elementari dei numeri di Fibonacci e sezione aurea

Dalla definizione (6.2) si ha

$$u_i = u_{i+2} - u_{i+1}, \quad i = 1, 2, \dots$$

Sommando per $i = 1, 2, \dots$ e tenendo conto che $u_2 = 1$, si ottiene per la somma dei primi n numeri di Fibonacci

$$u_1 + u_2 + \dots + u_n = u_{n+2} - 1$$

In maniera analoga, si ha per la somma dei primi n numeri di indice dispari, rispettivamente di indice pari

$$\begin{aligned} u_1 + u_2 + u_5 + \dots + u_{2n-1} &= u_{2n} \\ u_2 + u_4 + u_6 + \dots + u_{2n} &= u_{2n+1} - 1 \end{aligned}$$

Sempre procedendo in maniera analoga (tenendo conto che $u_i u_{i+1} - u_{i-1} u_i = u_i (u_{i+1} - u_{i-1}) = u_i^2$), si può mostrare che la somma dei quadrati dei primi n numeri è data da

$$u_1^2 + u_2^2 + \dots + u_n^2 = u_n u_{n+1}$$

Alcune altre proprietà possono essere dimostrate utilizzando il *principio di induzione*.

Ricordiamo il principio nella forma che utilizzeremo nel seguito. Il principio si basa sui seguenti due passi

1. (*base dell’induzione*) si dimostra che la proprietà è vera per un insieme fissato di indici della successione (ad esempio, per $n = 1, n = 2$);

¹⁵Scegliendo $u_1 = 2$ e $u_2 = 1$, si ottiene la *successione di Lucas*, anch’essa dotata di proprietà interessanti.

2. (*passo di induzione*) supposto che la proprietà sia vera per n e per $n + 1$, con n arbitrario, si dimostra che essa è vera anche per l'indice $n + 2$

Utilizzando tale principio, dimostriamo che per $m > 1$ e $n > 1$ si ha

$$\boxed{u_{n+m} = u_{n-1} u_m + u_n u_{m+1}} \quad (6.3)$$

Operiamo per induzione su m .

- (i) Per $m = 1$ la formula (6.3) assume la forma

$$u_{n+1} = u_{n-1} u_1 + u_n u_2 = u_{n-1} + u_n$$

che è vera per definizione. Per $m = 2$ si ha

$$u_{n+2} = u_{n-1} u_2 + u_n u_3 = u_{n-1} + 2u_n = u_{n-1} + u_n + u_n = u_{n+1} + u_n$$

- (ii) Il passo di induzione viene verificato nel seguente modo. Supponiamo che la formula (6.3) valga per $m = k$ e per $m = k + 1$ e dimostriamo che essa vale anche per $m = k + 2$. Si ha quindi

$$\begin{aligned} u_{n+k} &= u_{n-1} u_k + u_n u_{k+1} \\ u_{n+k+1} &= u_{n-1} u_{k+1} + u_n u_{k+2} \end{aligned}$$

Il risultato richiesto si ottiene allora sommando membro a membro le due uguaglianze

$$u_{n+k+2} = u_{n-1} u_{k+2} + u_n u_{k+3}$$

Ponendo in (6.3) $m = n$ si ha

$$u_{2n} = u_{n-1} u_n + u_n u_{n+1} = u_n (u_{n-1} + u_{n+1}) \quad (6.4)$$

dalla quale si ricava che u_{2n} è divisibile per u_n .

Un risultato più generale, dovuto a Lucas (1876) e che può essere dimostrato utilizzando l'algoritmo di Euclide, è il seguente.

Teorema 6.1 *Un numero divide sia u_m che u_n se e solo se è divisore di u_d , ove $d = \gcd(m, n)$ (massimo comune divisore tra m e n); in particolare*

$$\gcd(u_m, u_n) = u_{\gcd(m, n)}$$

Dalla (6.3), tenendo conto che $u_n = u_{n+1} - u_{n-1}$ si ha

$$u_{2n} = (u_{n+1} - u_{n-1})(u_{n+1} + u_{n-1}) = u_{n+1}^2 - u_{n-1}^2$$

ossia la differenza dei quadrati di due numeri di Fibonacci i cui indici differiscono di 2 è ancora un numero di Fibonacci.

Ancora per induzione è possibile dimostrare la seguente importante formula¹⁶

$$u_{n+1}^2 = u_n u_{n+2} + (-1)^n \quad (6.5)$$

dalla quale si ricava, in particolare, che *due elementi consecutivi della successione sono primi tra di loro*.

Le seguenti ulteriori proprietà, che possono essere dimostrate in maniera analoga a quanto fatto in precedenza, sono lasciate come esercizio.

$$\begin{aligned} u_1 u_2 + u_2 u_3 + u_3 u_4 + \cdots + u_{2n-1} u_{2n} &= u_{2n}^2 \\ u_1 u_2 + u_2 u_3 + u_3 u_4 + \cdots + u_{2n} u_{2n+1} &= u_{2n+1}^2 - 1 \\ n u_1 + (n-1) u_2 + (n-2) u_3 + \cdots + 2 u_{n-1} + u_n &= u_{n+4} - (n+3) \end{aligned}$$

Formula di Binet

I numeri di Fibonacci possono essere calcolati direttamente in funzione del corrispondente indice, anziché per ricorrenza come da definizione.

Tale *soluzione esplicita* può essere facilmente ottenuta, sia per induzione che come risultato particolare sulle equazioni alle differenze (cfr. ad esempio [242], Cap. 2).

Posto

$$\Phi = \frac{1 + \sqrt{5}}{2}, \quad \hat{\Phi} = \frac{1 - \sqrt{5}}{2} \quad (= -\frac{1}{\Phi}) \quad (6.6)$$

si ha la formula

$$u_n = \frac{\Phi^n - \hat{\Phi}^n}{\sqrt{5}} \quad (6.7)$$

detta *formula di Binet*.¹⁷

La formula ottenuta è ‘sorprendente’ in quanto, da una parte calcola i numeri di Fibonacci (numeri interi) mediante l’utilizzo dei numeri irrazionali ($\sqrt{5}$), e dall’altra fa intervenire il numero $\Phi \approx 1.61803$, detto *sezione aurea (golden section)* e noto molto tempo prima di de Moivre e di Fibonacci. Come vedremo tra poco, tale numero ha una particolare importanza in vari settori della matematica, e anche dell’arte.¹⁸

Il numero Φ è soluzione dell’equazione di secondo grado $w^2 - w - 1 = 0$ e quindi

$$\Phi^2 = \Phi + 1, \quad \rightarrow \Phi - 1 = \frac{1}{\Phi} =: \phi \approx 0.61803$$

Dalla formula (6.7) si ricava facilmente anche il seguente risultato

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{u_{n+1}}{u_n} = \Phi \quad (6.8)$$

¹⁶attribuita a J.D. Cassini [*Histoire Acad. Roy. Paris* 1 (1680), 201].

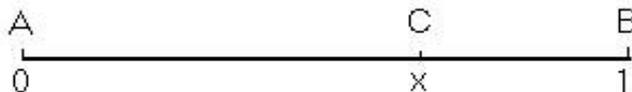
¹⁷Jacques Binet, *Mémoire sur l’intégration des équations linéaires aux différences finies, d’un ordre quelconque, à coefficients variables*, 1843. La formula è anche chiamata *formula di De Moivre*, in quanto scoperta dal matematico francese A. De Moivre nel 1718 (dimostrata dieci anni più tardi da Nicolas Bernoulli).

¹⁸La notazione Φ , utilizzata in sostituzione di altre più tradizionali (quale ad esempio τ), ricorda $\Phi\iota\delta\iota\alpha\varsigma$, il noto scultore greco che ha utilizzato tale rapporto nelle sue sculture.

ossia i rapporti u_{n+1}/u_n tendono alla sezione aurea.¹⁹

Esaminiamo ora un po' più in dettaglio il significato del numero ϕ .

Dividiamo un segmento AB di lunghezza unitaria in due parti AC e CB, in maniera che la parte maggiore sia media proporzionale fra la parte minore e l'intero segmento.



Indicata con x la lunghezza della parte maggiore, si ha

$$\frac{1}{x} = \frac{x}{1-x} \quad \rightarrow \quad x^2 = 1-x$$

Si vede facilmente che $(-1 + \sqrt{5})/2 = \Phi - 1$ è una radice positiva dell'equazione e in corrispondenza si ha

$$\boxed{\frac{1}{x} = \frac{x}{1-x} = \frac{1+\sqrt{5}}{2} = \Phi} \quad (6.9)$$

E' questo il rapporto che ricorre con sorprendente frequenza in natura ed è diventato sinonimo di *armonia delle proporzioni*.²⁰

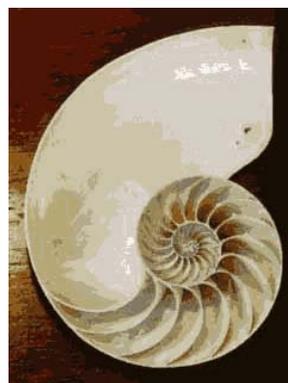
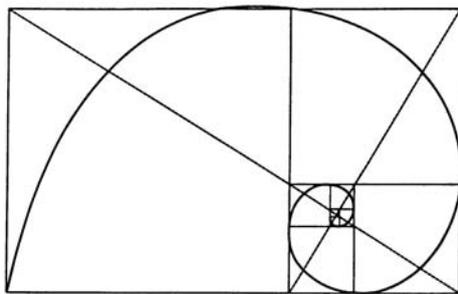


Figura 6.6: Spirale logaritmica e esempio in natura (Nautilus shell).

Rinviando ad esempio a [1031], [123], [868], [226], [1100], [343] e al [link 35](#), per un'ampia panoramica degli svariati campi in cui è possibile trovare applicazioni della nozione di sezione aurea, ricordiamo alcuni semplici esempi.

Definito *rettangolo aureo* un rettangolo per cui i lati sono in proporzione Φ , nella prima immagine della Figura 6.6 si vede che togliendo successivamente dei quadrati, si ottengono

¹⁹Tale risultato è vero, più in generale, per ogni successione i cui termini sono la somma dei due termini precedenti.

²⁰Dai naturalisti del XVI secolo è chiamato *Sectio Divina*.

ancora dei rettangoli aurei. I vertici dei successivi quadrati possono essere connessi da una spirale logaritmica.²¹ Tali spirali sono comuni in alcuni tipi di conchiglie (famiglia delle *Halio-tidae*, cfr. [1083]). Per una interessante panoramica sulla spirale in natura, arte e matematica si veda [523].

In Figura 6.7 si vede che in un pentagono regolare il rapporto tra la lunghezza della diagonale e del lato è Φ , come pure il punto d'incontro, ad esempio D delle diagonali divide la diagonale AC secondo la sezione aurea. Da qui la 'perfezione' della stella a cinque punte, ripresa in natura ad esempio dalla *stella marina*.²²

Analogamente, si può vedere che in un decagono regolare sono in proporzione aurea il raggio del cerchio circoscritto e il lato.

In tre dimensioni, se si congiungono i punti di mezzo delle facce di un dodecaedro, si ottengono tre rettangoli aurei; lo stesso si ottiene se si congiungono i vertici di un icosaedro.

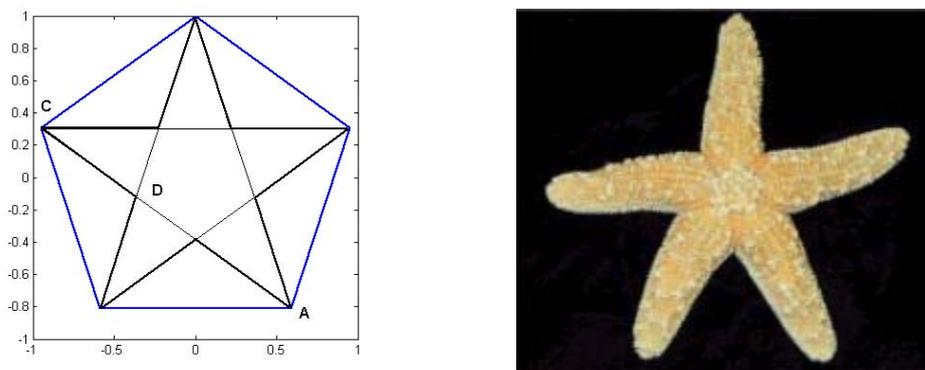


Figura 6.7: Sezioni auree in un pentagono. Esempio in natura di stella a cinque punte (stella marina, *sugar starfish*).

²¹La spirale logaritmica è definita da $dr/d\alpha = br$, ossia, se b è costante, $r = de^{b\alpha}$, ove r è il raggio e α l'angolo. E' anche chiamata 'spira mirabilis', in quanto gode di diverse proprietà; in particolare, è invariante rispetto a diversi tipi di trasformazioni, ad esempio la moltiplicazione, che è equivalente ad una rotazione. La sua evoluta è ancora una spirale logaritmica. Pare fosse la curva favorita da Jacob Bernoulli (1654–1705), tanto che sulla sua pietra tombale a Basilea è riportata una spirale logaritmica con la scritta: *Eadem mutata resurgo* (restando la stessa, risorgo mutata).

Una proprietà della spirale logaritmica è di essere la curva per la quale l'angolo tra la tangente e il raggio è costante. Supponiamo che un insetto voli in modo che la sua orbita faccia un angolo costante con la direzione ad una lampada. Allora, l'insetto viaggia seguendo una spirale logaritmica, raggiungendo eventualmente la lampada!

Se si considera la spirale logaritmica in una terza dimensione, facendo crescere la nuova coordinata (altezza) secondo la stessa legge applicata al raggio, si ottiene la *spirale logaritmica volumetrica* che si riscontra in natura, ad esempio nella conchiglia *Telescopium*.

²²In certe società mistiche la stella a cinque punte è definita la 'stella fiammeggiante', simbolo del rapporto armonioso consentito dalla sezione aurea. Nella tradizione ebraica è citato un *Pentaculum Salomonis*, la stella cinque punte o sigillo di Salomone (da non confondere con il sigillo di Davide, che è una stella a sei punte, ottenuta incrociando due triangoli equilateri). Nel Medioevo, in Germania, alla stella a cinque punte, detta *Drudenfuss* (piede di strega) erano attribuiti misteriosi poteri diabolici (nel *Faust* Goethe racconta che il Dottor Faust aveva appeso una stella a cinque punte sulla porta del suo studio).

6.2 Modellizzazione frattale

Nello studio dei *frattali* si ha un mirabile incontro tra *scienza, natura, arte e computer science*.

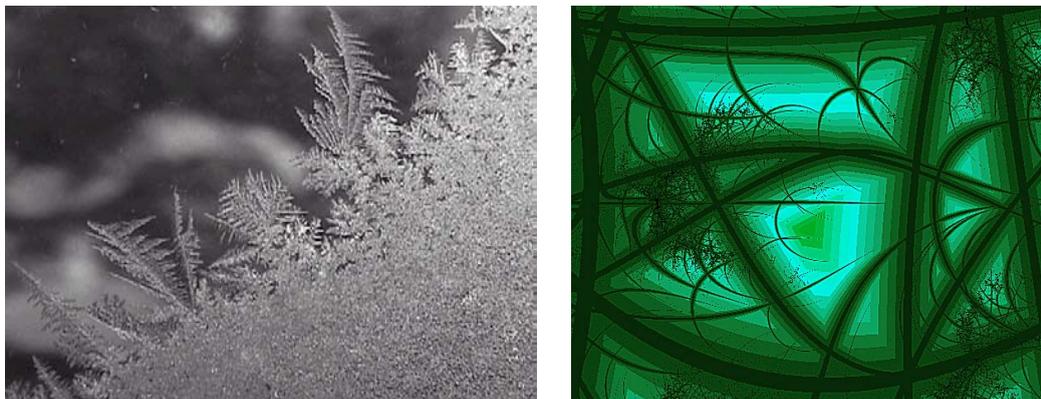


Figura 6.8: Frattale naturale (cristalli di ghiaccio) e frattale matematico (foresta, [link 43](#)).

In effetti, è un argomento di ricerca matematica che affonda le sue radici nella teoria della misura ([180], [185], [341], [587], [656], [957], [383], [349], [350], [215]), e nello studio dei sistemi dinamici (teoria del chaos, [230], [450], [321], [624], [782], [879], [1070]), con applicazioni alla fisica ([1040], geofisica [504], [991], [850], mezzi porosi [706]), allo studio delle forme in natura (cfr. ad esempio [760], [761], [762], [626], [74], [738], [412], [425], [526], [734], [926], [987], [396], [815]), alla compressione delle immagini (cfr. ad esempio [74], [75], [393]), alla biologia e alla medicina ([846], [847], [851], [592], [911], [165])²³, all'economia ([902]), alla creazione di

²³Il principale interesse dei frattali consiste nella possibilità di descrivere fenomeni naturali estremamente complessi (ramificazioni negli alberi, nei capillari e nel sistema respiratorio, la struttura fibrosa delle cellule, il contorno irregolare di un neo, la corteccia cerebrale...) con un numero 'piccolo' di parametri, e questo in accordo con l'idea che la natura preferisce sempre la soluzione più semplice. Da [847]: “*The use of fractals in biology and medicine is only a recent development. It was only in the last decade that it was realised that some biological systems have no characteristic length or time scale, i.e. they show fractal properties. As it is still a quite new approach to medicine there are only a few examples of how fractal geometry is used. The human heart's natural healthy rhythm during normal electrical activity is described as the 'regular sinus rhythm'. However when ventricular fibrillation of the heart occurs, when the heart suffers what is known as cardiac arrest or a heart attack, the heart beat fluctuates in a complex and erratic manner that is seen as random and chaotic. Research is currently being set up in order to try and control the chaotic behaviour of the heart tissue as this occurs. This is being carried out by using knowledge on fractals and how they develop and comparing this to information on how the heart behaves.*

Fractal objects have been shown to have a very large surface area. It has been said that they are composed almost entirely of surface. This explains why fractals are important when it comes to biological situations where surface area is of crucial importance. Take for example the lungs. The surface area of a human lung would be as large as a tennis court if it were spread out. It is made up of self-similar branches with many length scales, like a fractal object. The efficiency of the lung is enhanced by this fractal property, as it provides a huge surface area for gaseous exchange.

The patterns of blood vessels in the body also display fractal properties. The diameter distribution of blood vessels ranging from capillaries to arteries follows a power-law distribution a main characteristic of fractals. Some types of nervous cells within the body also display fractal properties.

The study of DNA sequences is another relatively new area of science that is being researched into. DNA sequences have been found to be quite hard to analyse and therefore new and crucial tools must be developed to

immagini bi- e tridimensionali di estrema originalità e rara bellezza (cfr. Figure 6.8, 6.9 e, ad esempio, i **links** 41, 43, 42 e i testi [910], [882], [883], [323], [695], [375]).

Il vasto panorama, ora tracciato, rende evidente l'impossibilità di indagare con una qualche completezza il settore. Al solito, cercheremo di dare alcune idee di base, con l'intento di suscitare curiosità e interesse verso un settore in pieno sviluppo.

Introduciamo dapprima l'argomento utilizzando un frattale 'storico', il *Koch snowflake* (fiocco di neve), introdotto in [656] come 'caso patologico' alla derivabilità di una funzione continua. In ambito frattale è anche noto come *Koch coastline*, per la capacità di modellizzare una costa 'frastagliata'.

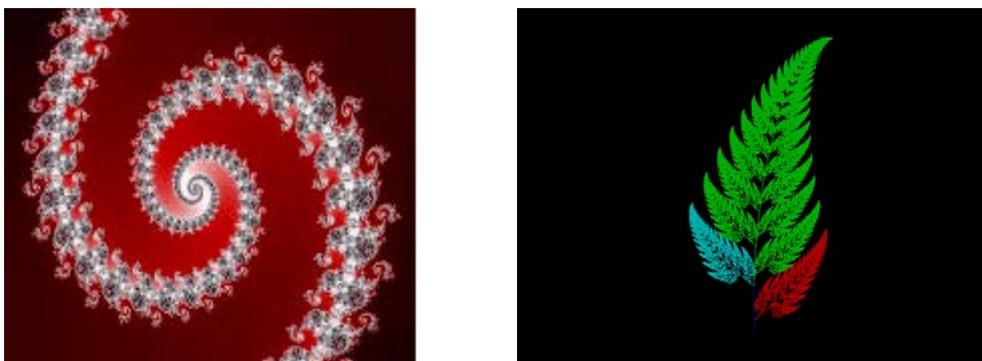


Figura 6.9: Esempi di frattali matematici 'imitazioni' della natura.

Esempio 6.4 (*Koch snowflake*) La costruzione, illustrata in Figura 6.10 ([531]), segue un procedimento iterativo. Si parte allo stage 0 con un triangolo. Lo stage $n + 1$ è costruito a partire dallo stage n sostituendo ogni segmento dello stage n con un tratto poligonale costituito da quattro segmenti, ognuno del quale ha una lunghezza $1/3$ della lunghezza del segmento originale.

Ogni lato (un segmento) del Koch snowflake è quindi l'unione di 4 curve *simili* (segmenti) più piccole, ognuna delle quali ha lunghezza $1/3$ di quella della figura originale.

Un oggetto geometrico che, come quello che stiamo considerando, può essere considerato come l'unione di copie 'rescaled' di se stesso, con il 'rescaling' isotropico o uniforme in tutte le direzioni, è chiamato *self-similar* (autosimilare), mentre, più in generale se il rescaling è anisotropo o dipendente dalla direzione l'oggetto è chiamato *self-affine*.

Al crescere del numero delle iterazioni la lunghezza totale della curva tende all'infinito²⁴, ma aumenta ad ogni passo la 'roughness' (increspatura) della curva. Quest'ultimo aspetto può essere misurato dalla *scaling dimension* (o *fractal dimension*, *self-similarity dimension*) che caratterizza il modo nel quale la lunghezza misurata tra due punti aumenta al diminuire della scala. Osservando che $4 = 3^{\log 4 / \log 3}$, si assegna al Koch snowflake la fractal dimension: $\log 4 / \log 3 \approx 1.26$.

Più in generale, se N è il numero degli oggetti rescaled ($N = 4$ per Koch) e r lo *scaling factor* ($r = 3$ per Koch), si ha la seguente relazione (*power law*)

$$N = r^{D_S} \quad (6.10)$$

ove D_S è la *self-similarity dimension* (o *fractal dimension*).

look into uncovering the mechanisms used to code types of information within DNA. It is believed that promising techniques for genome studies may be derived from other fields of scientific research including Fractal Geometry'.

²⁴La lunghezza della curva intermedia alla iterazione n -ma della costruzione è $(4/3)^n$ volte la lunghezza iniziale (per $n = 0$). Vi è di più, anche la lunghezza tra due qualsiasi punti della curva è infinita, in quanto tra tali punti

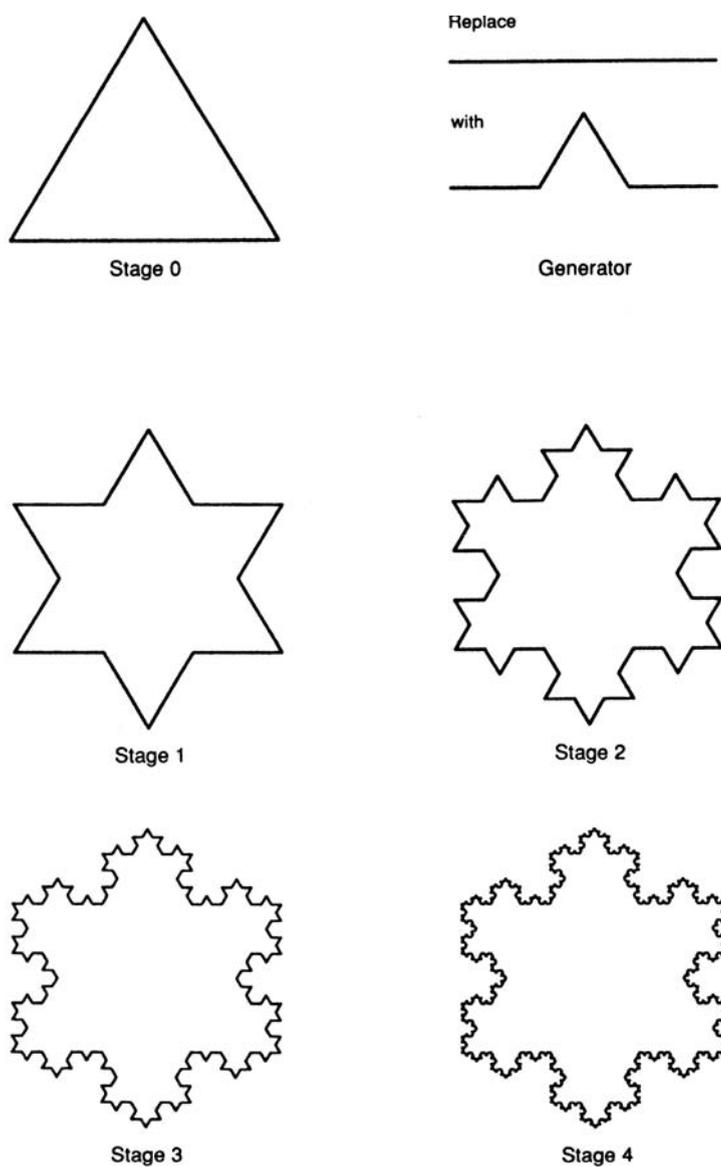


Figura 6.10: Costruzione del Koch snowflake.

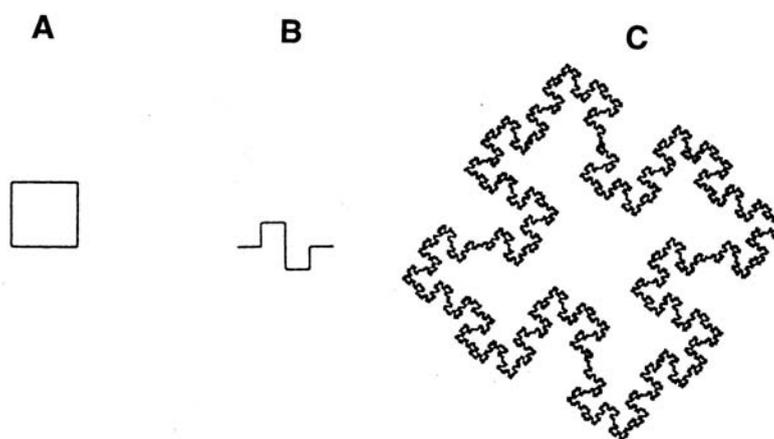


Figura 6.11: Costruzione geometrica della curva di Koch quadrica: la costruzione incomincia con l'initiator (A) e in ogni passo dell'iterazione ogni lato dell'oggetto è sostituito dal generatore (B) dando origine alla curva di Koch quadrica (C).

La nozione di fractal dimension verrà ulteriormente precisata nel seguito insieme alla nozione classica di *dimensione topologica* e di *dimensione di Hausdorff*.²⁵ Anticipiamo che la dimensione topologica del Koch snowflake, che è una curva di Jordan²⁶ è uguale a 1.

Esistono varianti della Koch snowflake, che corrispondono a scelte diverse della figura iniziale (*initiator*) e del generatore (*generator*) ad ogni passo dell'iterazione. In Figura 6.11) è rappresentata la costruzione geometrica della *curva di Koch quadrica*, che ha proprietà analoghe alla curva considerata in precedenza, ma con dimensione frattale è maggiore: $\log 8 / \log 4 = 1.5$. In effetti, intuitivamente la curva quadrica è più 'rugosa' della precedente.

In Figura 6.12 sono ricordati altri tre classici frattali: l'*insieme di Cantor*, lo *Sierpinski gasket* e la *curva di Peano*, per i quali la dimensione di Hausdorff, uguale alla loro self-similarity dimension, è maggiore della dimensione topologica.

L'insieme di Cantor è costruito come limite di un processo iterativo nel quale al primo stage, lo stage numero 0, è l'intervallo chiuso di lunghezza unitaria. Dato un qualsiasi stage n , il successivo stage $n + 1$ è costruito suddividendo in tre parti uguali ogni segmento dello stage n ed eliminando l'intervallo aperto di mezzo.

L'insieme di Cantor può essere formalmente definito come l'intersezione di tutti gli stages approssi-

vi è una copia della curva di Koch. Si può, invece, dimostrare facilmente che l'area della superficie contenuta dalle successive curve tende ad un numero finito. Quindi area finita, con perimetro di lunghezza infinita!

²⁵Mandelbrot ([762] basa una definizione di insieme frattale sui valori della dimensione frattale e della dimensione topologica: *un frattale è un insieme per il quale la dimensione frattale (più in generale di Hausdorff) è maggiore della sua dimensione topologica*. Tale definizione, sebbene corretta e precisa, è troppo restrittiva, dal momento che esclude molti frattali che sono utili nelle applicazioni (cfr. [383]) Ad esempio, con questa definizione, una linea, un quadrato, un cubo sono oggetti self-similar, ma non sono considerati frattali, dal momento che la loro dimensione frattale coincide con quella topologica. Una definizione alternativa è quella che usa il concetto di self-similarity: *un frattale è una forma fatta di parti simili alla forma completa*.

²⁶Ricordiamo che una curva chiusa è detta di Jordan quando separa il piano in due regioni disgiunte, l'interna e l'esterna; in pratica, quando è un'immagine omeomorfa della circonferenza unitaria. Un noto teorema (*Jordan Curve Theorem*) asserisce che ogni curva continua, semplice e chiusa ha tale proprietà. Una prima dimostrazione, non del corretta, venne data da Jordan stesso nel famoso testo *Cours d'Analyse de l'École Polytechnique* in 1887. In effetti, il teorema è abbastanza ovvio se la curva è sufficientemente regolare nel piano, ma di dimostrazione complicata per il caso generale. La prima dimostrazione corretta venne data da O. Veblen nel 1905 e in forma più forte da A. Schönflies nel 1906.

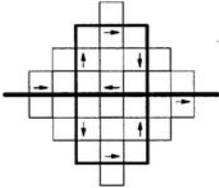
	D_T	r	N	$D_S = \frac{\log N}{\log r}$
 Cantor Set	0	3	2	0.63
 Sierpinski Gasket	1	2	3	1.58
 Peano Curve	1	3	9	2.00

Figura 6.12: Alcuni esempi classici di frattali con l'indicazione della corrispondente dimensione topologica D_T e della self-similarity dimension D_S .

manti. Osserviamo che lo stage n è l'unione di 2^n intervalli chiusi, ognuno di lunghezza $1/3^n$. Pertanto, lo stage n ha lunghezza, o misura lineare $(2/3)^n$, che tende a 0 per n che tende all'infinito.

Ricordiamo un'altra classica costruzione dell'insieme di Cantor, basata sulla *rappresentazione dei numeri in base 3*. Un numero nell'intervallo $(0, 1)$ può essere rappresentato nella forma (rappresentazione ternaria)

$$0.a_1a_2a_3\cdots = a_1/3 + a_2/3^2 + a_3/3^3 + \cdots$$

ove a_i sono interi nell'insieme $\{0, 1, 2\}$. Per l'unicità della rappresentazione, si adotta la convenzione che ogni numero con rappresentazione finita

$$0.a_1a_2a_3\cdots a_n, \quad a_n \neq 0$$

è scritto nella forma periodica

$$0.a_1a_2a_3\cdots a'_n222, \quad a'_n = a_n - 1$$

Allora lo stage 0 dell'insieme di Cantor consiste di tutti i numeri ternari, lo stage 1 di tutti i numeri ternari con $a_1 \neq 1$, lo stage 2 di quelli con $a_1 \neq 1$ e $a_2 \neq 1$. Più generalmente, ogni 'middle third' corrisponde a 1 nella posizione appropriata nello sviluppo in base ternaria. Pertanto, l'insieme di Cantor è costituito da tutti i numeri ternari che possono essere scritti con nessuna cifra uguale a 1.

Per costruzione, l'insieme di Cantor è l'unione di due insiemi di Cantor più piccoli, ognuno ottenuto contraendo l'insieme di Cantor originale di un fattore 3.

Si ricava per la scaling dimension D_S il valore $\log 2 / \log 3 \approx 0.63$, mentre, essendo l'insieme costituito da un insieme di punti totalmente disconnesso ([587]), ha dimensione topologica 0.

Brevemente, lo Sierpinski gasket (cfr. [1025], [982]) è ottenuto eliminando successivamente un triangolo scalato dal mezzo del triangolo originario. Al limite si ottiene una linea che ha dimensione topologica 1, mentre la fractal dimension è 1.58.

La curva di Peano (cfr. [878], [982]) si ottiene sostituendo un segmento mediante 9 segmenti scalati di un fattore 3 (l'operazione corrisponde alla applicazione di nove trasformazioni affini). La dimensione topologica è 1 e la fractal dimension 2 (la curva 'riempie' un'area).

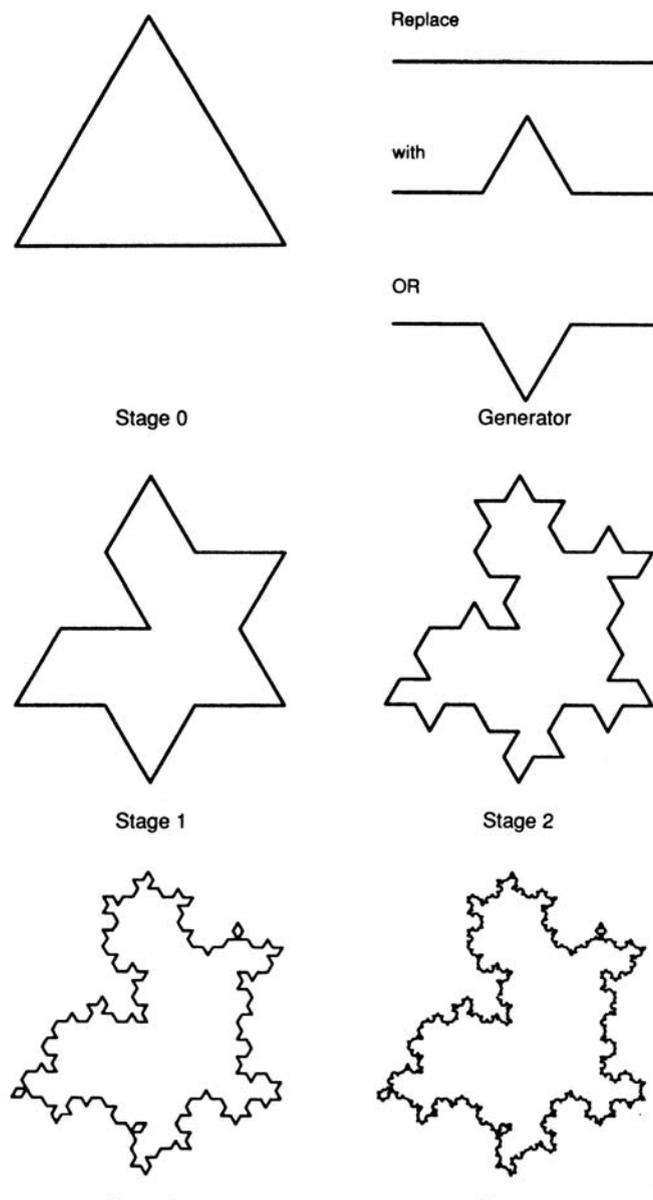


Figura 6.13: Costruzione del Koch snowflake mediante una procedura random.



Figura 6.14: Lithistids (Porifera, [1032]) e Northern Chesapeake Bay (immagine dal satellite LandSat (cfr. [link](#) 45)).

Koch snowflake randomized Il Koch snowflake descritto in precedenza e rappresentato in Figura 6.10 è considerato un *regular fractal*. Più in generale, si possono considerare *random fractals*, caratterizzati da una versione ‘più debole’, statistica, della self-similarity, la *self-affinity*, nella quale il rescaling può essere anisotropo o dipendente dalla direzione.

Gli oggetti naturali, come la formazione di processi neuronali, il sistema bronchiale e vascolare, il condotto pancreatico, la configurazione di coste frastagliate e di sistemi vegetativi sono ‘esempi naturali’ di random fractals (cfr. Figure 6.14, 6.15).

La relazione tra regular e random fractals può essere intuitivamente compresa guardando alla Figura 6.13, nella quale lo stage $n + 1$ è costruito a partire dallo stage n sostituendo ogni linea con uno di due possibili generatori, scelto in maniera random e indipendentemente con uguale probabilità. Ogni lato del Koch snowflake randomized è l’unione di 4 curve più piccole statisticamente simili, ognuna contratta di un fattore $\frac{1}{3}$ del lato originale. Si può mostrare allora che il Koch snowflake randomized ha la stessa fractal dimension, $\log 4 / \log 3$ del corrispondente Koch snowflake regolare. ■

6.2.1 Un modo nuovo di guardare alle forme

Le forme naturali, in particolare quelle esistenti negli ecosistemi, appaiono irregolari, complesse, e difficili da misurare, anche a scale molto piccole.²⁷

²⁷ *Euclidean geometry has shaped much of the way natural forms are viewed in science and mathematics, and even in art; and seems to be writ deeply, in the human psyche. Motivated by our basic desire to find simplicity and order in nature, Euclidean ideals are often held out as approximations or caricatures of natural forms that may be essentially complex and irregular. Thus, the planets are roughly spheres, elm leaves are ellipses, and spruce trees are roughly cone-shaped. That is to say, we achieve simplicity by filtering out the complexity and uniqueness of natural forms and identifying their essence with the class of shapes which can be rendered by protractors, conic sections and French curves.*

Whether nature is ‘essentially’ complex (that is, irregular and random) or ‘essentially’ simple (that is, Euclidean and ordered) is in some sense an artificial dichotomy. Piet Mondrian’s geometric forms and Jackson Pollack’s random patterns both capture important parts of nature. Can an appropriate geometry combine the complexity of Pollack’s patterns with the simplicity of Mondrian’s descriptions?

We believe that fractals, and in particular random fractals, may provide such a bridge. To quote the founder of this field, Benoit Mandelbrot (1989): ‘Fractals provide a workable new middle ground between the excessive

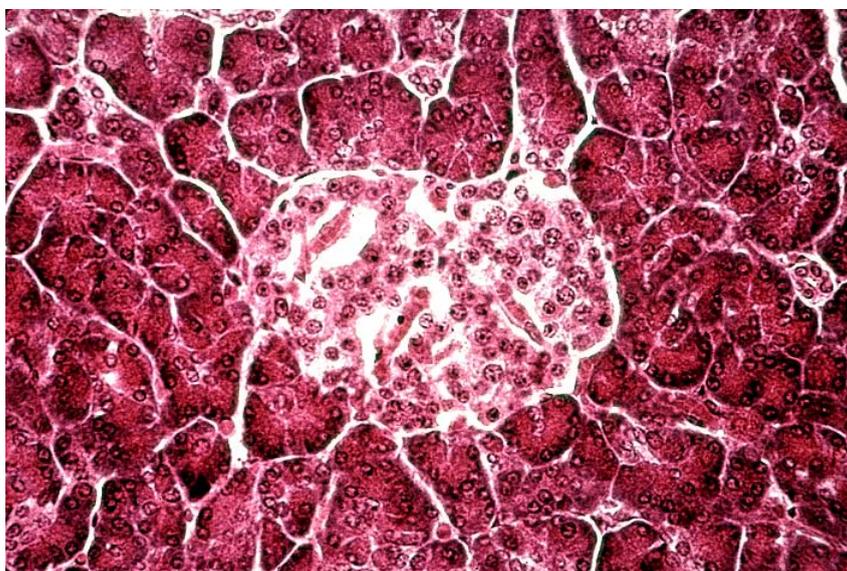


Figura 6.15: Cellule del pancreas (*islets of Langerhans*, cfr. [link 46](#)).

Consideriamo, ad esempio, il problema di misurare la lunghezza della costa dell’Inghilterra (assunto in letteratura come problema ‘test’ per la sua irregolarità, cfr. Richardson [946], Mandelbrot [761]).

Si potrebbe, come fatto da Richardson, attraversare la costa procedendo con ‘piccoli’ passi di lunghezza Δs e assumere come approssimazione della attuale lunghezza il prodotto del numero dei passi impiegati $n(\Delta s)$ per l’ampiezza Δs di ciascun passo. Se la costa fosse una curva regolare, la ‘lunghezza apparente’ $n(\Delta s) \Delta s$ dovrebbe tendere all’attuale lunghezza per Δs che tende a zero. Questo implica che

$$n(\Delta s) = C \times (1/\Delta s)$$

ove C , qui e nel seguito, indica una costante (che può essere diversa nei singoli contesti).

In realtà, come osservato sperimentalmente da Richardson, la lunghezza $n(\Delta s) \Delta s$, ‘sembra’ aumentare indefinitamente per Δs che diminuisce, come se si avesse una relazione del tipo

$$n(\Delta s) = C \times (1/\Delta s)^{-D} \quad (6.11)$$

con un esponente D *strettamente maggiore di 1*. La situazione è simile a quella ‘idealizzata’ dalla curva di Koch, e quest’ultima potrebbe essere assunta come un ‘modello’ rappresentativo della costa. Più la costa è frastagliata, e più il modello è adeguato. In queste considerazioni vi è, in sostanza, il senso della *modellistica frattale*.²⁸

geometric order of Euclid and the geometric chaos of roughness and fragmentation, [531].

²⁸Più esplicitamente, non esistono in natura ‘veri frattali’; gli oggetti reali sono prodotti da processi che agiscono soltanto su un range finito di scale. I frattali sono delle idealizzazioni (ossia, modelli), utili per evidenziare alcune importanti proprietà, in particolare la self-similarity, che possono agevolare lo studio e la rappresentazione dell’oggetto (per quest’ultimo aspetto, si pensi ad esempio al problema della compressione delle immagini).

Situazioni analoghe a quella ora descritta si riscontrano in differenti contesti (cfr. [761]). In comune hanno il fatto che possono essere descritte da formule del tipo

$$y = a x^b \quad (6.12)$$

chiamate leggi di potenza (*power laws*).

Tali leggi si ritrovano anche nella geometria euclidea, nell'allometria, e la statistica. Per esempio, le formule usuali dell'area di un quadrato e del volume di un cubo sono power laws

$$A = s^2 \quad \text{e} \quad V = s^3$$

nelle quali l'esponente (di scala, scaling) è la dimensione dell'oggetto. Come abbiamo visto nell'Esempio 6.4, esse possono essere estese a oggetti più complessi.

Vediamo alcuni esempi nell'ambito della *allometria*, o misurazione delle forme in natura²⁹ (cfr. [901], [994], [815], [242],[880], [1155], [1109], [842], [929], [157]).

Per una famiglia di animali simili, l'area della superficie è proporzionale al quadrato della lunghezza e la massa è proporzionale al cubo della lunghezza, ossia

$$\boxed{\text{massa} = C \times (\text{area della superficie})^{\frac{3}{2}}} \quad (6.13)$$

Tale legge pone dei vincoli stretti alla forma e al metabolismo di molte famiglie di animali.

Un'altra power law relaziona il metabolismo con il peso (cfr. [901], [994])

$$\boxed{\text{velocità del metabolismo (metabolic rate)} = C \times (\text{peso (weight)})^{\frac{3}{4}}} \quad (6.14)$$

Mentre la (6.13) è una semplice conseguenza di formule geometriche, la (6.14) riflette uno scaling più complesso dei processi metabolici.

Nell'ambito dei processi stocastici, il *Central Limit Theorem* implica che lo spostamento Δs che risulta da un random walk in un intervallo di tempo Δt verifica la relazione

$$\Delta s \approx C \times (\Delta t)^{\frac{1}{2}} \quad (6.15)$$

L'idea alla base della proposta di Mandelbrot ([760], [761], [762]) è che molte delle power laws considerate in precedenza possano rientrare e spiegate nel contesto unitario della *geometria dei frattali*.

²⁹“*Allometry is defined as the change of proportions with increase of size both within a single species and between adults of related groups. The allometric formula relates any measured physical quantity Y to body mass M, with a and b as derived or measured empirical constants. Quantitatively, this results in a power law, Y = aM^b. This formula expresses simple allometry. When b is 1/3, then the variable is said to be dependent on body length dimensions; when b is 2/3, Y is dependent on body surface area. This provides what's known as the basis of the “one-third power law” or geometric scaling. This has recently been challenged by the “one-fourth power law” as the basic of biological allometric formulation. . . . As the size of a physical or biological system changes, the relationships among its different components and processes must be adjusted so that the organism can continue to function. Many anatomical and physiological attributes of organisms change with size in such a way that they remain self-similar. Over a wide range of scales—typically many orders of magnitude—the same relationships among critical structural and functional variables are maintained. Such self-similarity is said to be fractal, and the relationships among the variables can be described by a fractal dimension or a power function.*” ([157]).

La difficoltà di misurare la lunghezza di una costa simile a quella dell'Inghilterra sta nel fatto che essa non appare mai rettilinea, anche a scale molto piccole. Allo stesso modo, è difficile misurare il cammino di un moto Browniano, l'analogo continuo di un random walk, perché le irregolarità persistono ad ogni livello di scala.

Comunque, una parte della costa, opportunamente ingrandita, *assomiglia* alla costa intera, e analogamente una parte ingrandita del grafo di un moto Browniano assomiglia al grafo stesso.³⁰

L'idea di Mandelbrot è che la costa possa essere pensata come composta da porzioni *simili* all'intera costa, e, analogamente, il cammino random possa essere costituito da random walks più brevi e simili all'intero cammino. E' questa proprietà di *self-similarity* (e più in generale di *self-affinity* nel caso del moto Browniano) che, come abbiamo visto, Mandelbrot pone alla base della introduzione dei *frattali*.

L'importanza dell'idea sta nel fatto che misurare un frattale non è più difficile che misurare un oggetto regolare della geometria Euclidea, purché i frattali stessi siano usati nella misurazione, ossia ([762])

self-similarity forces the complexity of the object into the building blocks and describes the inherent regularities through power laws.

In questo modo, i frattali possono fornire una descrizione semplice di molte forme naturali. Ad esempio, una descrizione standard basata sulla geometria Euclidea della felce rappresentata in Figura 6.9 potrebbe richiedere migliaia di punti o numerosi parametri di fitting ([74]). Al contrario, usando opportuni fractal building blocks, la felce può essere descritta iterando quattro trasformazioni, contenenti solo sei parametri (cfr. [74] e il paragrafo successivo relativo alla morfogenesi).

6.2.2 La matematica dei frattali

In questo paragrafo preciseremo alcune nozioni matematiche, introdotte in precedenza in maniera intuitiva. In particolare, esamineremo i concetti di scaling (fractal) dimension, di topological dimension e di Hausdorff dimension.

Definizione 6.1 *Un insieme X è l'unione quasi-disgiunta (almost-disjoint) di due insiemi A e B se X è l'unione di A e B , e l'intersezione di A e B ha una dimensione inferiore alle dimensioni di A e di B .*

Il concetto è illustrato in Figura 6.16. Unioni quasi-disgiunte di più di due insiemi sono definite in maniera simile.

Definizione 6.2 *Supponiamo che un insieme self-similar X sia l'unione quasi-disgiunta di n copie di X , ognuna contratta di un fattore k e traslata mediante un vettore \mathbf{a}_i*

$$X = \bigcup_{1 \leq i \leq n} (1/k) X + \mathbf{a}_i$$

Allora X ha scaling dimension $\log n / \log k$.

³⁰Ricordiamo che anche alcuni tipi di wavelets (cfr. [298]) mostrano questa caratteristica.

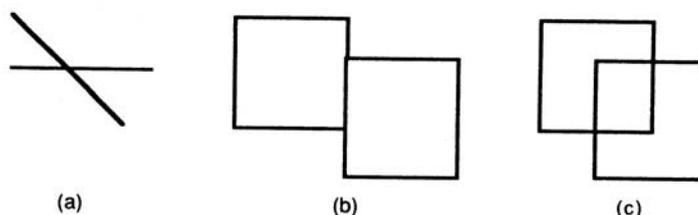


Figura 6.16: Illustrazione della definizione di unione quasi-disgiunta. (a) e (b) sono unioni quasi-disgiunte, mentre (c) non verifica la definizione.

Il concetto di scaling dimension può essere esteso e formalizzato attraverso il concetto di dimensione *Hausdorff*. La differenza tra le due definizioni consiste, essenzialmente, nella scelta delle ‘unità di misura’: la scaling dimension misura un insieme self-similar X in termini di copie di X a scala piccola, mentre per la dimensione Hausdorff i building blocks sono palle aperte di un determinato raggio.

Il concetto di dimensione Hausdorff è dovuto a Carathéodory (1914, [185]) e Hausdorff (1919, [533]). Rinviamo, ad esempio, a [374], [375] per maggiori dettagli, ricordiamo la seguente definizione.³¹

Definizione 6.3 Per ogni $r > 0$, sia $N(r)$ il numero più piccolo di palle aperte di raggio r necessarie per coprire un sottoinsieme X dello spazio euclideo (nel senso che X è contenuto nell’unione di tali insiemi aperti). La dimensione Hausdorff D è data dal seguente limite

$$D = \lim_{r \rightarrow 0} - \frac{\log N(r)}{\log r} \quad (6.16)$$

E’ interessante osservare che la definizione (6.16) è sostanzialmente equivalente alla seguente power law

$$N(r) \approx C \times r^{-D}$$

ossia $N(r)$ scala asintoticamente come r^{-D} .

Inoltre, è possibile dimostrare che se X ha una scaling dimension D , allora D è pure la sua dimensione Hausdorff.

Per un opportuno confronto, ricordiamo una definizione di *dimensione topologica* (per un approfondimento, si veda ad esempio [587]).

³¹Ecco una definizione più rigorosa. Sia X un sottoinsieme di uno spazio metrico e $d > 0$. La misura esterna (*outer measure*) d -dimensionale $m_d(X)$ è ottenuta nel modo seguente

$$\begin{cases} m_d(X)(X, \epsilon) = \inf\{\sum_{i \in I} (\text{diam} S_i)^d\} \\ m_d(X) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} m_d(X, \epsilon) \end{cases}$$

ove l’inf è preso su tutte le coperture finite di X mediante insiemi S_i con diametro minore di $\epsilon > 0$.

Ora, $m_d(X)$ può essere finito o infinito, in dipendenza da d . F. Hausdorff ha dimostrato (1919) che vi è un unico d^* nel quale $m_d(X)$ cambia da infinito a finito per d che aumenta. La misura di Hausdorff $H(X)$ dell’insieme X è allora data da

$$H(X) = \sup\{d \in \mathbb{R}_+ \mid m_d(X) = \infty\}$$

Definizione 6.4 Consideriamo una famiglia di insiemi aperti che copre l'insieme X . La dimensione topologia di X è D_T se ogni copertura aperta dell'insieme ammette un raffinamento (ossia una copertura costituita da aperti ognuno dei quali contenuto in un aperto della copertura di partenza) nel quale ogni intersezione di più di $D_T + 1$ insiemi aperti distinti è vuota.

La definizione è illustrata in Figura 6.17, dalla quale si vede che le dimensioni topologiche di un insieme discreto di punti, di una linea e di una superficie valgono rispettivamente 0, 1, 2. Ritornando agli esempi considerati in precedenza, si ha che che la dimensione topologica

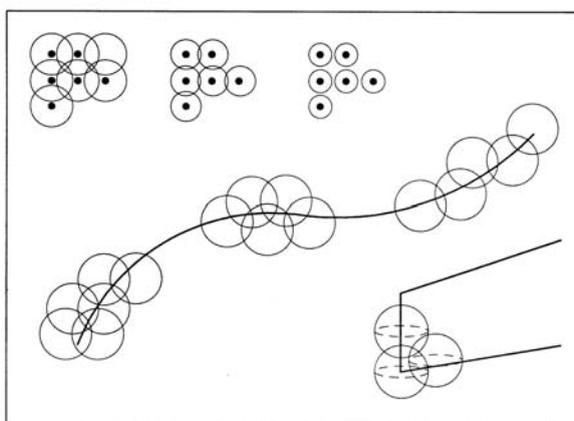


Figura 6.17: Illustrazione della definizione di dimensione topologica.

dell'insieme di Cantor è 0, mentre la dimensione di Hausdorff è 0.63. L'insieme di Cantor è quindi 'intermedio' tra un numero finito di punti (dimensione 0) ed un segmento (dimensione 1). In modo analogo il Koch snowflake (dimensione di Hausdorff 1.26 o 1.5 nel caso quadratico) è 'più' di una linea ma 'meno' di una superficie. La curva di Peano ha la dimension Hausdorff uguale a 2, e in effetti è una curva 'area-filling'.

Dal punto di vista applicativo, il calcolo della dimensione di un insieme è cruciale per una scelta conveniente del 'modello frattale' (in pratica, la scelta di un'appropriata power law, ossia in definitiva il valore dell'esponente D).

In questo senso, dal momento che la generalità della dimensione Hausdorff rende difficile il suo calcolo e la determinazione delle sue proprietà, sono state sviluppate delle alternative 'più convenienti'.

Per un adeguato approfondimento di questo importante aspetto, insieme ad un'analisi dei vari tipi di approccio per il calcolo approssimato della dimensione, rinviamo, ad esempio, a [531] (in particolare Ch. 3, 6), ove è anche possibile trovare lo studio di interessanti applicazioni alle scienze naturali: *earthquake models*, *geometry of pancreatic islets* (cfr. Figura 6.15, *dimension of neuronal processes*, *analysis of time series (river discharges, daily temperature, rainfall data, heart rates)*, *pattern and process in vegetative ecosystems*, *scaling behaviour of density-dependent populations under random noise*.

Terminiamo osservando che condizione necessaria per poter utilizzare i frattali come modelli è avere a disposizione 'procedure facili' per costruire frattali di diverse forme e dimensioni.

L'obiettivo dei paragrafi successivi è allora quello di descrivere brevemente alcune delle numerose idee che sono state proposte, rinviando per un panorama più ampio e per una descrizione più dettagliata alla bibliografia precedentemente segnalata.

6.2.3 Sistemi dinamici caotici

L'immagine rappresentata in Figura 6.18 è quella che ha maggiormente reso popolari i sistemi caotici e frattali.

L'insieme di Mandelbrot è creato mediante la tecnica generale dell'*iterazione*

$$\boxed{z_{n+1} = f(z_n)} \quad (6.17)$$

ove $z \in \mathbb{C}$ e $n = 0, 1, \dots$ e f è un'opportuna funzione. Per l'insieme di Mandelbrot si ha

$$f(z) := z^2 + c$$

con $c \in \mathbb{C}$. In campo reale, posto $z = x + iy$, $c = p + iq$, il processo (6.17) diventa

$$\begin{aligned} x_{n+1} &= x_n^2 - y_n^2 + p \\ y_{n+1} &= 2x_n y_n + q \end{aligned}$$

Vi sono due modi differenti per la rappresentazione grafica. Uno consiste, per valori fissati di p e q , nell'analizzare le successioni (x_n, y_n) corrispondenti a vari valori iniziali (x, y) . Come vedremo nel seguito, questo equivale a studiare la struttura dei domini di attrazione e delle loro frontiere (*Julia set*).³²

L'altra possibilità, che corrisponde alla Figura 6.18, consiste nello scegliere un punto iniziale (x, y) , ad esempio il punto $(0, 0)$, e nel seguire il suo 'destino' per differenti valori del parametro c . I risultati sono rappresentati, punto per punto, nel piano (p, q) . Per un'esauriente spiegazione su come si possono ottenere rappresentazioni come quella in Figura 6.18, si veda ad esempio [882]; nel seguito, come esemplificazione, forniremo una procedura in Matlab.

Esaminiamo il comportamento delle traiettorie, incominciando dal caso semplice in cui $c = 0$. Vi sono tre possibilità per la successione z_n , in dipendenza da z_0

1. la successione tende a zero; questo, naturalmente, si verifica per i punti che hanno distanza dallo zero minore di 1. Lo zero viene chiamato un *attrattore* (attractor) per il processo $z \rightarrow z^2$.
2. la successione tende all'infinito (punti a distanza maggiore di 1 dallo zero); l'infinito è pure un attrattore.

³² "The behavior of the sequence z_n depends upon the following data: the parameter c and the initial point z_0 . Julia sets are defined by fixing c and letting z_0 vary in the field of complex numbers, while the Mandelbrot set is obtained by fixing $z_0 = 0$ and varying the parameter c . If you take z_0 far from 0, then the sequence tends very quickly towards infinity. . . . But there are values of z_0 for which the sequence $\{z_n\}$ never goes for away but remains bounded. For a given c , these values form the filled-in Julia set K_c of the polynomial $f_c : z \rightarrow z^2 + c$. The actual Julia set (J_c) consists only of the boundary points of K_c .

. . . The Mandelbrot set is defined as the set of values of c for which, starting with $z_0 = 0$, the sequence $\{z_n\}$ remains bounded, or equivalently, the set of values of c for which K_c is connected" (A. Douady in [882]).

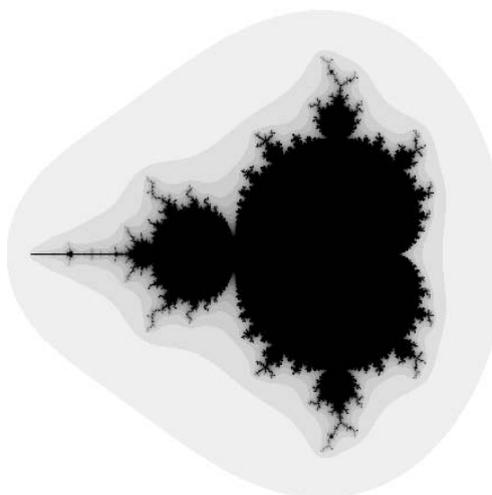


Figura 6.18: Insieme di Mandelbrot per il processo $z \rightarrow z^2 + c$. Il piano complesso c è mostrato nella finestra: $-2.25 < \Re(c) < 0.75, -1.5 < \Im(c) < 1.5$.

3. i punti sono a distanza 1 dallo zero; la traiettoria rimane sulla *frontiera* tra i due domini di attrazione (in questo caso la circonferenza unitaria di centro l'origine).

La situazione in questo caso è chiara: il piano è diviso in due zone di influenza e la frontiera tra di esse è semplicemente un cerchio.

La 'sorpresa' si ha quando si assume c diverso dallo zero, ad esempio $c = -0.12375 + 0.56508i$. In questo caso, la successione ha ancora le tre possibilità precedenti, ma l'attrattore interno (indicato con il punto nella Figura 6.19(a)) non è più lo zero e la frontiera non è più regolare. In realtà, essa mostra una *struttura frattale*, ossia una self-similarity: l'aspetto si ripete a scale più fini.

Frontiere di questo genere erano note in matematica come *Julia sets* (Gaston Julia, 1893–1978 [622], Pierre Fatou, 1878–1929 [382]), nell'ambito più generale dello studio di funzioni razionali (cfr. [115]). In particolare, la self-similarity era ben nota a Julia e Fatou che dimostrarono che l'intera frontiera può essere rigenerata a partire da una porzione arbitrariamente piccola con un numero finito di iterazioni della formula $z \rightarrow z^2 + c$.

Un'altra caratteristica degli insiemi di Julia è la loro dinamica incredibilmente complessa; in particolare, sulla frontiera il processo è di tipo *caotico*, nel senso che contiene un numero infinito di sequenze periodiche instabili e sequenze di punti che non convergono a nessun genere di regolarità.

Se si sceglie un altro valore di c , ad esempio $c = -0.12 + 0.74i$, si ha la Figura 6.19(b).

In questo caso, il Julia set non è più un singolo cerchio, deformato, ma consiste di un numero infinito di cerchi deformati, che ancora costituiscono un insieme connesso. L'interno di tale insieme è attratto non più da un solo punto fisso, ma da un 'three-cycle', come mostrato in figura.³³

³³ "Obviously, the Julia set depends on the choice of the parameter c , but the surprise here is that it depends enormously on it, so that by varying c you obtain an incredible variety of Julia sets: some are a fatty cloud, others are a skinny bush of bumbles, some look like the sparks which float in the air after a fire-work has gone

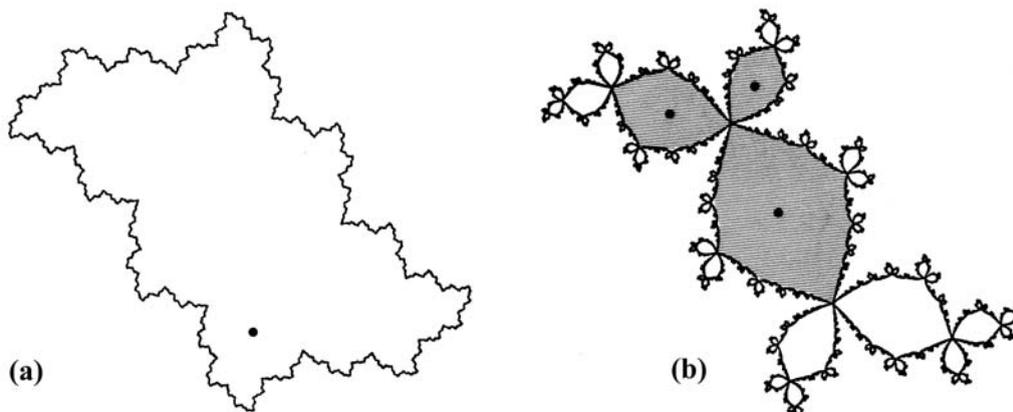


Figura 6.19: (a) bacino di un punto di attrazione; (b) bacino di un ciclo attrattivo di periodo 3.

Per quanto riguarda la dimensione di Hausdorff di un Julia set, ricordiamo il seguente risultato (cfr. [976]). Se J_c è il Julia set per l'insieme $z \rightarrow z^2 + c$, allora per $|c| \ll 1$ si ha

$$H(J_c) = 1 + \frac{|c|^2}{4 \log 2} + \text{termini di ordine più elevato}$$

E' anche noto che per valori di $|c|$ piccoli la J_c è una curva di Jordan (in effetti, è una curva di Jordan per ogni c nella parte principale (la cardioide) dell'insieme di Mandelbrot).

Un modo per conoscere quale genere di Julia set corrisponde ad una particolare scelta del valore c si basa sull'insieme di Mandelbrot M , rappresentato in Figura 6.18 con il colore nero. Per uno studio dettagliato, con adeguate illustrazioni grafiche, rinviamo ad esempio a [882]. Per dare un'idea della complessità delle forme che si possono ottenere, alcuni esempi corrispondenti a particolari valori di c sono riportati in Figura 6.20. Qui ci limiteremo a segnalare il cambiamento qualitativo più 'drammatico': se c è interno a M , il Julia set corrispondente ha una struttura connessa, mentre si 'rompe in infiniti pezzi' se c è all'esterno. Ne segue che la frontiera di M è di particolare interesse. Con una similitudine fisica, è come se sulla frontiera di M avvenisse un *cambiamento di fase*.

Terminiamo l'analisi dell'insieme di Mandelbrot, mostrando come sia possibile ottenere facilmente grafici come quello mostrato in Figura 6.18 utilizzando un ambiente integrato come Matlab. Sottolineiamo la sostanziale semplicità del programma.³⁴

off. *One has the shape of a rabbit, lots of them have sea-horse tails . . .*

. . . Julia sets are among the most beautiful fractals. *Most of them are self-similar: if you look at the boundary of a given K_c with a microscope, what you see does not depend essentially upon where you look, nor on the magnifying power of the microscope. In contrast, the Mandelbrot set does not possess this property of self-similarity: certainly M contains an infinite number of small copies of itself, but these copies are embedded in a network of filaments whose aspect depends very much on where you are looking.* (A. Douady in [882]).

³⁴ "I would like to conclude with a reflexion concerning quantities of information. You may look at one of these pictures and, while you are fascinate by its internal rhythm, ask: what is the informational content of such a picture? If you mean by this: 'how long should be a text which describes it?', the clearly the content is enormous. But if you think of the program which produces these pictures, then these programs are very short.

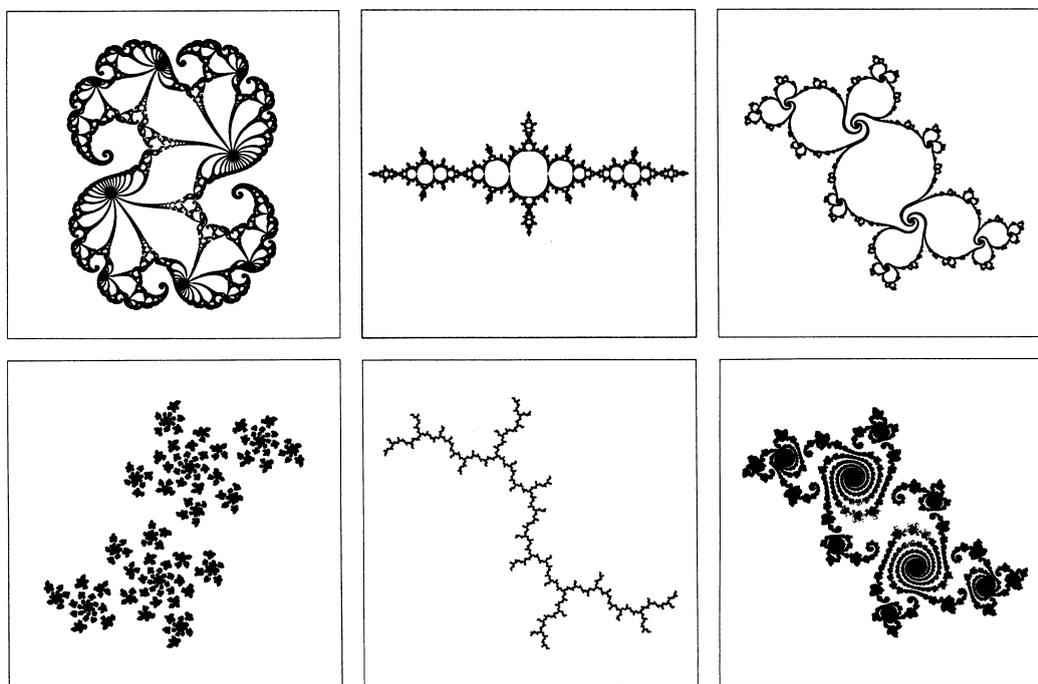


Figura 6.20: Tipici Julia sets per il processo $z \rightarrow z^2 + c$ ([882]).

```
col=20; m=400;
cx=-.6; cy=0; l=1.5;
x=linspace(cx-l,cx+l,m); y=linspace(cy-l,cy+l,m);
[X,Y]=meshgrid(x,y);
Z=zeros(m);
C=X+i*Y;
for k=1:col;
Z=Z.^2+C; W=exp(-abs(Z));
end
colormap copper(256); pcolor(W); shading flat;
axis('square','equal','off');
```

The mathematical part takes 3 or 4 lines, most of the program deals with the framing and the color chart. We can think of the iteration process defined by the formula $z_{n+1} = z_n^2 + c$ as an extraordinarily efficient way to develop the information contained in the data (the value of c for a Julia set, and the window for a detail of the Mandelbrot set), acting as a key.

This phenomenon of developing information is also striking in biology: a transcription of all the genetic DNA of a human being (or any vertebrate) would take a hundred pages or so. Compare this with a treatise of anatomy, to which you should add one of endocrinology and one on innate behavior! Imagine scientist faced with the collections of Julia sets without knowing where they come from; would they not do just what zoologists did in the XIXth century: define phyla, classe, orders and genera, give a description of the specific features attached to each term of the classification, and so on? Let us be clear: I am not claiming that Julia sets can provide a model for any biological phenomenon, but they are a striking example of how a very simple dynamical system can develop the small information contained in a key, and produce various highly organized structures." (A. Douady in [882]).

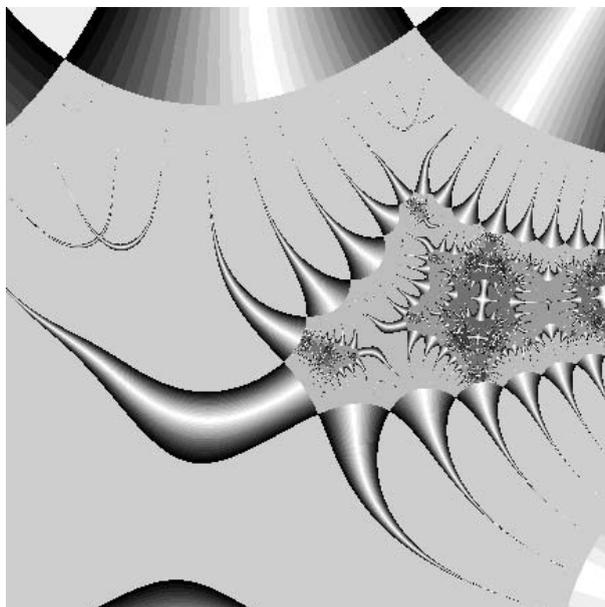


Figura 6.21: Immagine corrispondente alla funzione di iterazione (6.18).

Naturalmente, altre interessanti dinamiche possono essere ottenute scegliendo opportunamente in (6.17) la funzione di iterazione $f(z)$. Come esempio illustrativo, si consideri la funzione

$$f(z) := \sin(z) + e^z + c \quad (6.18)$$

ove $c \in \mathbb{C}$ ha come, nel caso di Mandelbrot, la funzione di parametro. L'immagine corrispondente è rappresentata in Figura 6.21).

Metodo di Newton-Raphson

Una fonte naturale di *funzioni di iterazione* è l'approssimazione delle radici di una funzione $f(z)$, in particolare un polinomio complesso, mediante il *metodo di Newton-Raphson*

$$z_{n+1} = z_n - \frac{f(z_n)}{f'(z_n)}$$

per z_0 , il punto iniziale, fissato nel piano complesso.

Lo studio dei 'bacini di attrazione' di una radice per il metodo (ossia l'insieme dei punti z_0 del piano complesso per i quali il metodo converge), noto in letteratura come *problema di Cayley*, mostra analogie con quello degli Julia sets.

Rinviando, ad esempio a [882]) per uno studio approfondito, ci limitiamo a riportare in Figura 6.22 i bacini di attrazione relativi all'equazione polinomiale $z^3 - 1 = 0$. In pratica, si tratta in questo caso di studiare i Julia sets per la funzione

$$N(z) = z - \frac{z^3 - 1}{3z^2} = \frac{2z^3 + 1}{3z^2}$$

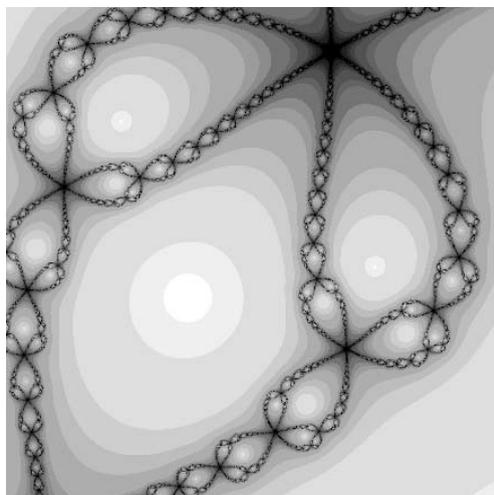


Figura 6.22: Immagine corrispondente alla iterazione di Newton-Raphson applicato all'equazione polinomiale $z^3 - 1 = 0$.

6.2.4 Sistemi dinamici discreti

Come introduzione, consideriamo il seguente sistema

$$\begin{aligned} x_{n+1} &= a x_n(1.0 - x_n) - x_n y_n \\ y_{n+1} &= \frac{1}{b} x_n y_n \end{aligned} \quad (6.19)$$

che può essere interpretato come un modello discreto di interazione tra due specie: una preda x ed un predatore y . In assenza dei predatori, la popolazione delle prede è governata dall'equazione $ax_n(1 - x_n)$, che viene chiamata *equazione della logistica discreta* e che tratteremo più in dettaglio nel seguito. Si assume, poi, che ogni predatore uccida un numero di prede

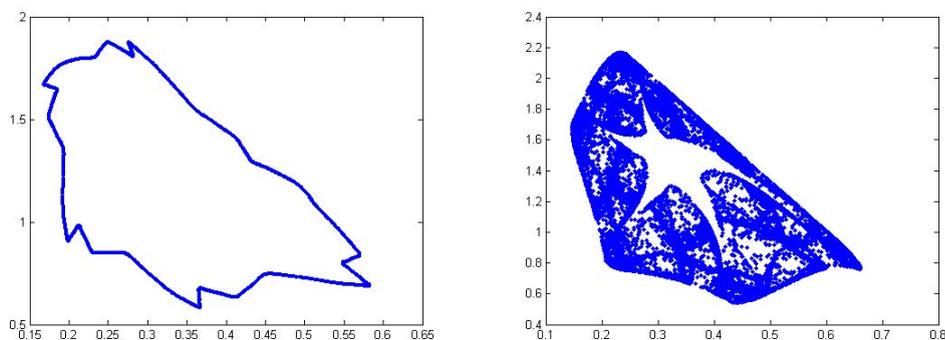


Figura 6.23: Comportamento asintotico delle soluzioni del sistema dinamico (6.19), rispettivamente per $a = 3.43, b = 0.31$ e $a = 3.65, b = 0.31$. Esempi di attrattori 'strani'.

proporzionale all'abbondanza delle prede e che il tasso di accrescimento del predatore, ossia il numero della prole prodotta da ogni predatore, sia proporzionale al numero delle prede che uccide.

Nella Figura 6.23 è rappresentato il comportamento asintotico (per n grande) in corrispondenza a due valori differenti del parametro di accrescimento a . Nel primo caso si ha una sostanziale stabilità, nel senso che asintoticamente i punti di coordinate (x_n, y_n) ripercorrono la stessa traiettoria di forma 'ellittica': ad aumento della popolazione dei predatori segue una diminuzione della popolazione delle prede e quindi successivamente una diminuzione dei predatori ed un aumento delle prede.

Aumentando leggermente il parametro di accrescimento a della popolazione delle prede, la traiettoria stabile si 'trasforma' in un insieme più complicato, detto *strange attractor*³⁵, del tipo di quelli incontrati in precedenza nello studio dei Julia sets. Ma questo non deve meravigliare, in quanto vi è uno stretto rapporto tra il sistema (6.19) e l'equazione (6.17) (cfr. [882]).

Altri esempi di strange attractors, rappresentati in Figura 6.24), corrispondono ai seguenti due sistemi dinamici

$$\begin{cases} x_{n+1} = y_n - \text{sign}(x_n) [bx_n - c]^{1/2} \\ y_{n+1} = a - x_n \end{cases} \quad \begin{cases} x_{n+1} = \sin(\alpha y_n) - \cos(\beta x_n) \\ y_{n+1} = \sin(\gamma x_n) - \cos(\delta y_n) \end{cases} \quad (6.20)$$

Cercheremo ora di chiarire tali comportamenti, studiando un po' più in dettaglio il caso dell'equazione della logistica.

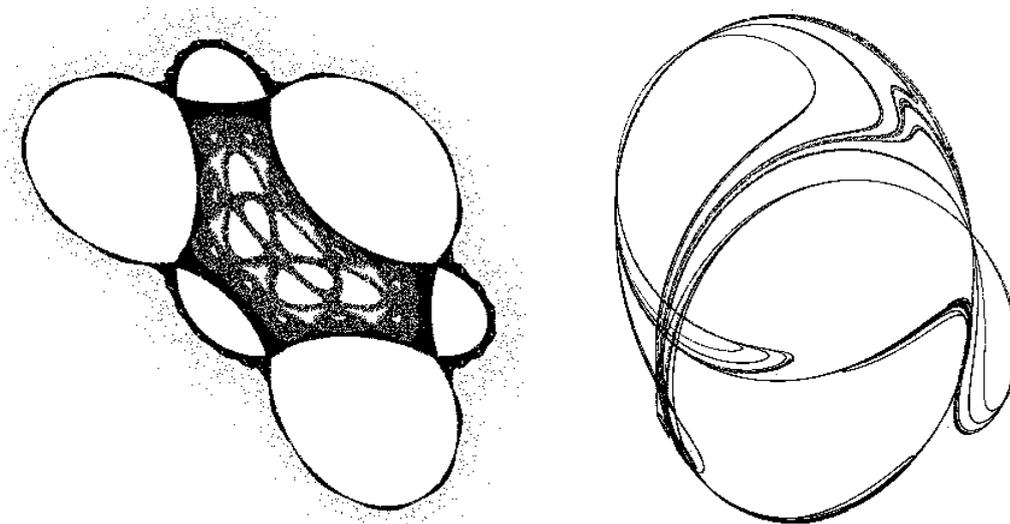


Figura 6.24: Esempi di attrattori strani corrispondenti ai sistemi dinamici (6.20, con $a = 0.4, b = 1, c = 0$ e rispettivamente $\alpha = 2.24, \beta = -0.65, \gamma = 0.43, \delta = -2.43$).

³⁵ *If there is no consensus on the definition of an attractor, it is essential to realize that there is no satisfactory definition of a strange attractor. It should be remembered that this concept was introduced in connection with Lorenz equations and the Henon transformation. ... For Ruelle and Takens, a strange attractor is characterized by sensitivity to the initial conditions: pair of orbits diverge on the attractor. ... Some authors, impose an additional condition of a dimensional kind: specifically, an attractor is strange if it is sensitive to the initial conditions and if, further, it has non-integral dimension. [215]*

Esempio 6.5 *Equazione della logistica discreta.* Consideriamo il seguente processo discreto

$$x_{n+1} = rx_n(1 - x_n), \quad r > 0, \quad n = 0, 1, \dots \quad (6.21)$$

che può essere assunto come un modello di accrescimento di una popolazione, per la quale sono presenti effetti di rallentamento nella crescita, rappresentati dal termine $(1 - x_n)$, ove 1 è il risultato di una normalizzazione.

Dato x_0 , con $0 < x_0 < 1$, si è interessati alle soluzioni $x_n \geq 0$, e in particolare al comportamento della popolazione per $n \rightarrow \infty$.

Posto $g(x) = rx(1 - x)$, la trasformazione $x \rightarrow g(x)$ trasforma l'intervallo $[0, 1]$ in se stesso per ogni r , con $0 \leq r \leq 4$. I punti fissi della trasformazione sono le soluzioni della seguente equazione

$$x^* = rx^*(1 - x^*)$$

ossia il punto $x^* = 0$ per $r < 1$ e i punti $x^* = 0$ e $x^* = (r - 1)/r$ per $r > 1$. In tali punti, detti anche *punti di equilibrio*, in quanto per x_0 uguale ad uno di tali valori si ottiene una successione costante, la derivata $g'(x)$ assume i seguenti valori

$$g'(0) = r, \quad g'\left(\frac{r-1}{r}\right) = 2 - r$$

Si può allora vedere facilmente che per $0 < r < 1$ la successione x_n converge per ogni scelta di x_0 nell'intervallo $[0, 1]$ all'unico punto fisso $x^* = 0$; esso è, quindi un *punto di equilibrio stabile*.

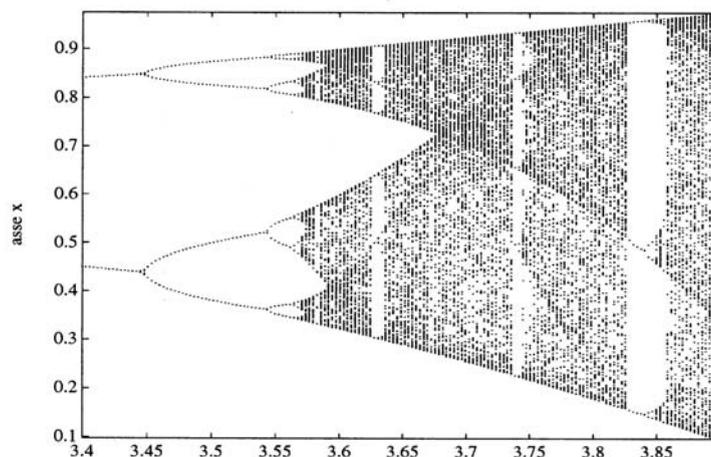


Figura 6.25: Rappresentazione schematica delle soluzioni stabili per il modello della logistica discreto al variare di r . Ad ogni biforcazione lo stato precedente diventa instabile.

Per $r = 1$ il punto $x^* = 0$ diventa *instabile*, in quanto si ha $g'(0) = r = 1$ e di conseguenza la successione x_k , per $x_0 > 0$ non converge a zero. Al contrario, per $0 < r < 3$ diventa stabile il punto di equilibrio $x^* = (r - 1)/r > 0$, per il quale si ha $-1 < g'(x^*) < 1$.

Si dice, anche, che in $r = 1$ si verifica una biforcazione. Il punto di equilibrio stabile è dato da $x^* = 0.6429$.

La seconda biforcazione si verifica per $r = 3$. Per un valore $r > 3$ anche il punto di equilibrio $x^* = (r - 1)/r$ diventa instabile, in quanto si ha $g'(x^*) < -1$. Si può dimostrare che esiste un valore x^{**} tale che

$$x^{**} = r[rx^{**}(1 - x^{**})][1 - rx^{**}(1 - x^{**})]$$

Per $r > 3$, si ottiene

$$x^{**} = \frac{(r+1) \pm [(r+1)(r-3)]^{1/2}}{2r} > 0$$

La precedente soluzione periodica di periodo 2 rimane *stabile* per $3 < r < r_4$, ove $r_4 \approx 3.45$ (cfr. per un'illustrazione la Figura 6.25).

Successivamente, per $r_4 < r < r_8$ appare una soluzione stabile periodica, con periodo quattro. La situazione si ripete, ossia per r che aumenta ogni soluzione di periodo p pari si biforca in una soluzione di periodo $2p$. Per ogni k vi è una soluzione di periodo 2^k , e associato con ciascuna di essa vi è un intervallo del parametro r nel quale essa è stabile. La distanza tra due successive biforcazioni sull'asse r diventa sempre più piccola. Vi è un valore limite $r_c \approx 3.828$ al quale si ha instabilità per tutte le soluzioni periodiche di periodo 2^k e per $r > r_c$ appaiono cicli, localmente attrattivi, con periodi $m, 2m, 4m, \dots$, ma ora m è dispari.

E' stato dimostrato (Sarkovskii (1964), Li e Yorke (1975)) che se per un valore r_c esiste una soluzione di periodo 3, allora per ogni $k \geq 1$ esistono soluzioni di periodo k , ed inoltre esistono soluzioni aperiodiche, cioè soluzioni che non presentano delle configurazioni ripetute e che sono indistinguibili dai valori generati da una funzione aleatoria. Una situazione di tale tipo è considerata *caotica*. Per maggiori dettagli si veda ad esempio [320], [1001]. ■

Naturalmente, anche per i sistemi continui si possono ritrovare situazioni analoghe a quelle che abbiamo visto per i sistemi discreti.

Come esemplificazione, ricordiamo il classico *modello di Lorenz* definito dal seguente sistema differenziale

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\sigma x + \sigma y \\ \frac{dy}{dt} &= -xz + rx - y \\ \frac{dz}{dt} &= xy - bz \end{aligned}$$

Il sistema, ottenuto attraverso una semplificazione delle equazioni di Navier-Stokes, rappresenta un modello per lo studio della turbolenza atmosferica (cfr. [735]).

In maniera schematica, l'atmosfera terrestre è riscaldata dal basso (effetto serra) e raffreddato dall'alto (dispersione). Nel moto convettivo che ne consegue, x rappresenta il moto, y la variazione della temperatura orizzontale e z la variazione della temperatura verticale. I parametri σ , r , b sono proporzionali al numero di Prandtl, al numero di Rayleigh, e alla dimensione della regione nella quale si studia il moto.

Il sistema presenta un ovvio punto critico in $y_1 = y_2 = y_3 = 0$, che è instabile quando $r > 1$. In questo caso vi sono due punti critici addizionali dati da

$$y_1 = y_2 = \pm \sqrt{b(r-1)}, \quad y_3 = r-1$$

che risultano instabili quando $\sigma > b+1$ e

$$r \geq r_c = \frac{\sigma(\sigma + b + 3)}{\sigma - b - 1}$$

I risultati rappresentati in Figura 6.26 mostrano l'assenza di soluzioni periodiche; la traiettoria continua a 'saltare' avanti e indietro dai due punti critici, rimanendo limitata. Questo tipo di

comportamento delle soluzioni del sistema è considerato di tipo *caotico*, in quanto a piccoli cambiamenti nelle condizioni iniziali corrispondono grandi e imprevedibili variazioni nelle orbite. Tale fenomeno è noto in letteratura anche come *butterfly effect*: ricordando il significato del modello, un battito d'ali di una farfalla potrebbe generare un uragano in una località anche molto distante!

E' possibile mostrare (cfr. ad esempio [215]) che la dimensione di Hausdorff dell'attrattore di Lorenz è limitata superiormente da 2.538..., e i risultati numerici mostrano un valore 'vicino' a 2.06. Per un ulteriore approfondimento dello studio matematico del modello di Lorenz si veda ad esempio [1036].

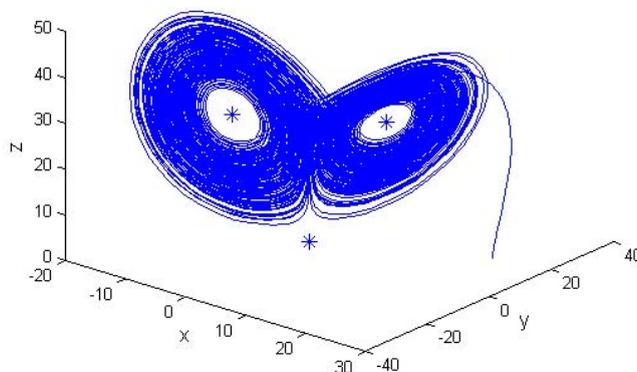


Figura 6.26: Soluzione del modello di Lorenz corrispondente ai valori dei parametri: $\sigma = 10$; $r = 28$; $b = 8/3$. Con l'asterisco sono indicati i punti critici (derivate nulle).

6.2.5 Diffusion Limited Aggregation models

L'idea del *Diffusion Limited Aggregation model* (in breve, DLA), basata sulla simulazione della diffusione a livello molecolare, e dovuta a Wittem e Sander (1981, [1164]), è stata ampiamente utilizzata in fisica per spiegare diversi fenomeni di accrescimento, con caratteristiche frattali (*particle aggregation, dielectric breakdown, viscous fingering, electro-chemical deposition*).

Un esempio di accrescimento frattale che può essere descritto con un modello DLA è un organismo che cresce (ad esempio, una colonia di batteri in un 'petri dish' (scatola di Petri, ambiente di coltura)) consumando una sostanza nutriente presa dall'ambiente (cfr. [793]).

Indicata con $c = c(x_1, x_2, x_3)$ la concentrazione del nutriente, la variazione di c è descritta dall'equazione

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \Delta c, \quad \Delta c = \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 c}{\partial x_i^2}$$

Si suppone che la concentrazione c rimanga costante (ad esempio =1) sulla frontiera dell'insieme (ad esempio una sfera) che circonda l'oggetto, mentre all'interno dell'oggetto la concentrazione è supposta nulla (in quanto il nutriente è consumato) (cfr. Figura 6.27).

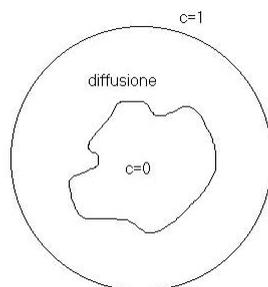


Figura 6.27: Illustrazione dell'idea DLA.

Si ritrova in questo modo una situazione nota in matematica con il nome di *problema di Stefan*. La formulazione di tale problema utilizza tradizionalmente la metafora dello scioglimento di un pezzo di ghiaccio nell'acqua sottoposta a riscaldamento, ma, più in generale, è un utile modello per tutti i fenomeni in cui si verifica un *cambiamento di fase*.

Un esempio in biologia è rappresentato dall'accrescimento di una massa tumorale, favorito dalla concentrazione di sostanze che inducono nell'intorno della massa l'aumento dei vasi sanguigni (*tumor angiogenesis factor*, cfr. ad esempio [1065]).

Tali problemi sono anche chiamati *problemi di frontiera libera*, in quanto il contorno dell'oggetto (che è anche una parte della frontiera dell'insieme in cui varia la concentrazione del nutrimento) non è noto a priori, ma dipende dal livello della concentrazione c , che è una incognita del problema. Per una semplice introduzione a questo tipo di problemi, ed un'indicazione di riferimenti bibliografici, si veda ad esempio [240].

La *forma* dell'oggetto (la frontiera libera) è quindi determinata dalla concentrazione c : l'accrescimento dell'oggetto è maggiore dove si verificano gradienti di nutrimento più elevati.

Si intuisce, quindi, come, essendo il fenomeno della diffusione sostanzialmente di tipo random, la frontiera libera possa risultare un 'frattale'. Lo studio della regolarità della frontiera libera è tra l'altro uno dei problemi matematici più interessanti.

Rinviando, ad esempio, a [626] per un approfondimento dei modelli DLA in ambito biologico, riportiamo in Figura 6.28 un'illustrazione della complessità delle forme che si possono ottenere.

6.2.6 Automi cellulari

Un automa cellulare (*cellular automaton*, CA, cfr. [1167, 1168, 1169]), un modello discreto per l'evoluzione nel tempo e nello spazio, può, anche nel caso più semplice unidimensionale, fornire una complessità dinamica interessante, con possibilità, oltre che di frattali, di chaos e attrattori.

Il tempo è rappresentato usualmente con interi non negativi. Le cellule in un modello CA unidimensionale sono rappresentate nello spazio da un insieme finito $\{0, 1, \dots, n-1, n\}$ di interi consecutivi e in un CA bidimensionale lo spazio è una scacchiera corrispondente ad un insieme di punti con coordinate intere.

Ad ogni tempo t , a ciascuna cellula è assegnato uno stato scelto da un insieme (usualmente

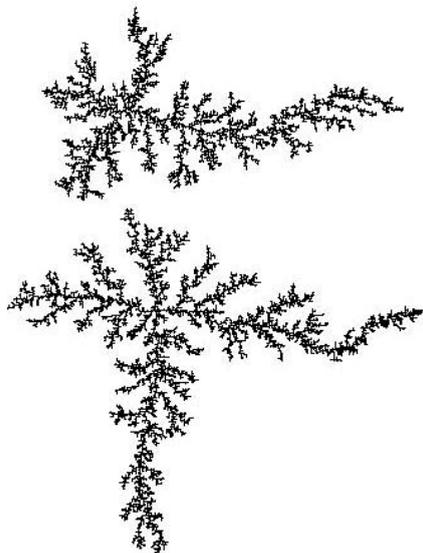


Figura 6.28: Esempio di frattale ottenuto mediante la procedura DLA.

finito) di stati possibili. Lo stato di ciascuna cellula al tempo $t + 1$ dipende dagli stati di una o più cellule al tempo t .

Nel seguito descriveremo un esempio monodimensionale, analogo al ‘game of life’ di Conway’s (cfr. [439]). Per altre forme del modello, con applicazioni alla dinamica delle popolazioni (immigrazione e estinzione) si veda [531]. Per applicazioni in biologia si veda ad esempio [369].

Il CA considerato ha due stati: 0 (vacant) e 1 (occupied) e evolve secondo la seguente legge

$$u(x, t + 1) = \begin{cases} 0 & \text{se } u(x - 1, t) + u(x, t) + u(x, t + 1) = 0 \text{ o } 3 \\ 1 & \text{se } u(x - 1, t) + u(x, t) + u(x, t + 1) = 1 \text{ o } 2 \end{cases}$$

Il modello è un esempio di ‘totalistic’ CA: lo stato di ogni cellula al tempo $t + 1$ dipende solo dal numero di cellule occupate in un dato intorno di essa al tempo t . Può essere assunto come un modello del fenomeno di accrescimento con dipendenza dalla densità: una data cellula sarà occupata il successivo anno se alcuni, ma non tutti i suoi vicini, sono occupati ‘questo anno’.

Come si vede in Figura 6.29, il modello evolve, a partire da una singola sorgente di due cellule adiacenti occupate, in un triangolo di Sierpinski, che come abbiamo visto in precedenza ha dimensione frattale $\log 3 / \log 2 \approx 1.58$; condizioni iniziali random possono dare origine a patterns molto complessi.

Osservazione 6.1 Alcuni modelli CA sono strettamente collegati con particolari equazioni alle derivate parziali (PDE). Consideriamo, ad esempio l’equazione della diffusione in una variabile spaziale

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$$

Discretizzando l’equazione mediante le differenze finite (cfr. [240]) e assumendo passo unitario sia nello

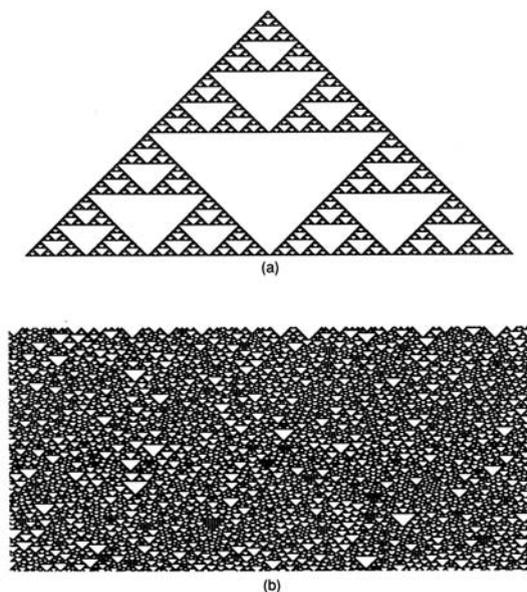


Figura 6.29: Evoluzione in un ‘game of life’ unidimensionale. (a) Partendo da due celle adiacenti occupate viene generato un triangolo di Sierpinski; (b) condizioni iniziali random forniscono patterns più complessi. Illustrazione della definizione di dimensione topologica.

spazio che nel tempo si ottiene

$$u(x, t + 1) = \frac{1}{2} [u(x + 1, t) + u(x - 1, t)]$$

Reciprocamente, si può vedere che il limite di opportuni modelli CA sono equazioni alle derivate parziali.

In questo senso, i modelli CA possono essere ritenuti delle particolari realizzazioni dell’idea DLA. ■

6.2.7 Lindenmayer grammar

Un ben noto modello per la formazione di modelli biologici è l’*L-system* o *Lindenmayer grammar*, introdotto da Lindenmayer nel 1968 ([727]) per studiare l’accrescimento delle piante. Idea centrale di un L-system è la nozione di *rewriting*, con la quale vengono definiti oggetti complessi (in generale, stringhe di caratteri) sostituendo successivamente parti di un oggetto semplice seguendo un insieme definito di *rewriting rules* o *production rules*. Il rewriting può essere eseguito in maniera ricorsiva.

La Lindenmayer grammar è simile ai *Chomsky hierarchy languages* (1957), noti nella teoria dei linguaggi formali (cfr. [570]). Una significativa differenza consiste nel fatto che nelle Chomsky grammars le rewriting rules (production rules) sono applicate sequenzialmente, mentre nelle Lindenmayer grammars esse sono applicate in parallelo, sostituendo simultaneamente tutte le lettere in una data parola.

Tale differenza riflette la motivazione biologica dell’L-system. Le production rules intendo-

no simulare il processo di divisione cellulare negli organismi pluricellulari, ove molte divisioni possono avvenire contemporaneamente.

Nel seguito daremo un'idea del metodo utilizzando alcuni semplici esempi. Per un approfondimento, rinviamo, per quanto riguarda le applicazioni nel campo biologico in particolare a [626], [927], [928], [324], [link 49](#), e per l'aspetto matematico a [972].

Un L-system può essere definito usando una tripletta $K = \langle G, W, P \rangle$, ove G è un insieme di simboli, W è la stringa di partenza o axiom, e P è la production rule.

Consideriamo i seguenti esempi illustrativi.

Esempio 6.6 La tripletta K è definita nel seguente modo

$G = \{a, b\}$
 $W = \{b\}$
 $P = \{a \rightarrow ab, b \rightarrow a\}$

ove, ad esempio, la regola $a \rightarrow ab$ significa che la lettera a è sostituita dalla stringa ab .

Il procedimento è *iterativo*: partendo da W e applicando successivamente la P si hanno i successivi livelli:

b
 a
 $a b$
 $a b a$
 $a b a a b$
 $a b a a b a b a$
 $a b a a b a b a a b a a b$
 \dots

Le lunghezze delle successive stringhe seguono la successione dei numeri di Fibonacci. ■

Esempio 6.7 (*Koch snowflake*) Si assume

$G = \{F, +, -\}$
 $W = \{F(1) - (120)F(1) - (120)F(1)\}$
 $P = \{F(s) \rightarrow F(s/3) + (60)F(s/3) - (120)F(s/3) + (60)F(s/3)\}$

Il simbolo $F(s)$ significa: *muovi avanti di un passo di lunghezza s* . I simboli $+$ e $-$, significano una rotazione, rispettivamente in senso antiorario e orario, dell'angolo indicato in $(\)$.

L'assioma W disegna un triangolo equilatero.

La production rule P sostituisce ogni segmento con la poligonale prevista nella costruzione del Koch snowflake (cfr. Figura 6.10). Nella production rule i simboli $+$ e $-$ non sono listati, il che significa che essi rimangono invariati, ossia $+(a) \rightarrow +(a)$ e $-(a) \rightarrow -(a)$.

Talvolta, quando l'angolo di rotazione è il medesimo e la riduzione della lunghezza rimane costante durante tutto il processo di iterazione, i parametri: angolo e lunghezza non vengono esplicitamente elencati, ma vengono precisati all'inizio della procedura.

Ad esempio, posto

$G = \{F, +, -\}$
 $W = \{F+F+F+F\}$
 $P = \{F+F-F-F+F+F-F\}$

è facile vedere che se si sceglie l'angolo di rotazione costante $\phi = 90^\circ$ l'assioma W è un quadrato e che, fissata una riduzione costante di un $1/8$, le successive stringhe corrispondono alla *quadratic Koch* rappresentata in Figura 6.11. ■

Esempio 6.8 Con riferimento alla Figura 6.30A, si assume

$$G = \{F1, F2, +, -\}$$

$$W = \{F1\}$$

$$P = \{F1 \rightarrow F1+F2, F2 \rightarrow F1-F2\}$$

Al livello di iterazione 10 si ottiene il frattale visualizzato in Figura 6.30B, e noto come *Dragon sweep*. ■

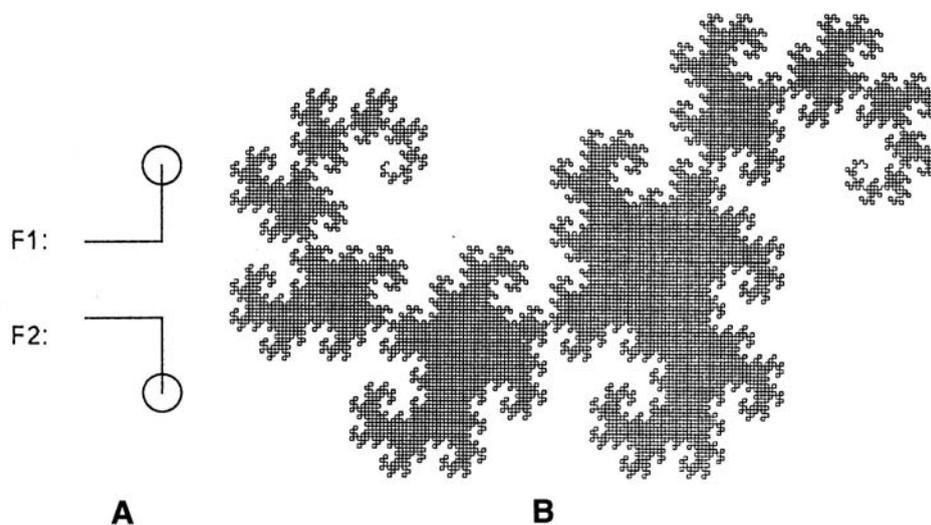


Figura 6.30: Dragon sweep.

Il successivo esempio mostra come sia possibile ottenere dei *branching patterns*.

Esempio 6.9 Si assume

$$G = \{F, +, -, [,]\}$$

$$W = \{F\}$$

$$P = \{F \rightarrow FF+[+F-F-F]-[-F+F+F]\}$$

Il simbolo $[$ significa: *push current drawing state onto stack* e il simbolo $]$: *pop current drawing state from the stack*.

Assumendo $\phi = 22.5^\circ$ e iterando si ottiene il frattale rappresentato in Figura 6.31. ■

Una modifica, importante nell'utilizzo degli L-systems nella descrizione bio-morfologica, è l'introduzione di una 'randomness' nelle production rules. La Figura 6.32 dà un'idea di quali risultati possono essere ottenuti con tale modifica. Per l'utilizzo degli L-systems stocastici nell'ambito della modellizzazione morfologica dei neuroni si veda ad esempio [324].

Come conclusione, riportiamo da [928] le seguenti considerazioni sullo stato dell'arte (1995) e gli sviluppi futuri degli L-systems.

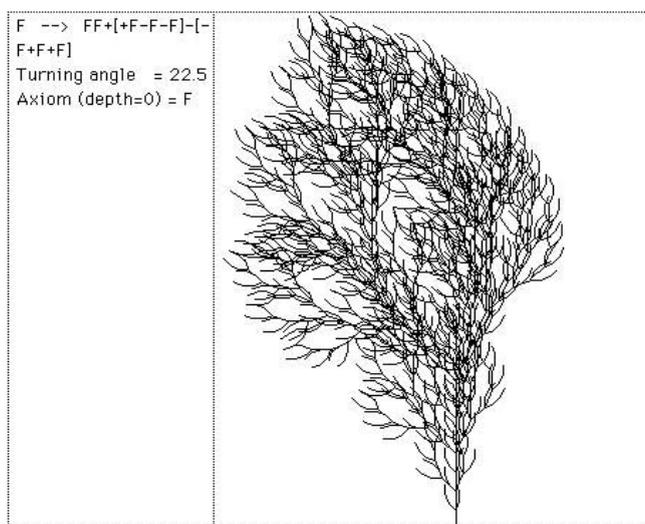


Figura 6.31: Esempio di L-system.



Figura 6.32: Semplici strutture ad albero generate utilizzando un L-system stocastico.

L-systems were introduced almost thirty years ago and have been extensively studied, yet they continue to represent a fascinating area for further research. This situation is due to several factors. Computer graphics has made it possible to visualize the structure generated by L-systems, thus turning them from a theoretical concept to a programming language for synthesizing fractals and realistic plant images. The modeling power of L-systems, made apparent by the synthetic images, has attracted a growing number of biologists interested in modular architecture and plant development. Biological applications frequently require the inclusion of environmental factors into the models, which fuels the work on environmentally-sensitive extensions to L-systems. Furthermore, the interest of biologists in modeling actual plant species is complemented by the fundamental studies of emergence in the field of artificial life. These varied interests and applications place L-systems in the center of interdisciplinary studies bridging theoretical computer science, computer graphics, biology, and artificial life.

6.2.8 Iterated Function Systems

Un altro modo per calcolare e specificare oggetti, con una certa somiglianza agli oggetti biologici, è basato sugli *Iterated Function Systems* (IFS, cfr. [74], 1988). Con tale metodo possono essere generati un'ampia classe di oggetti che spesso mostrano caratteristiche frattali.

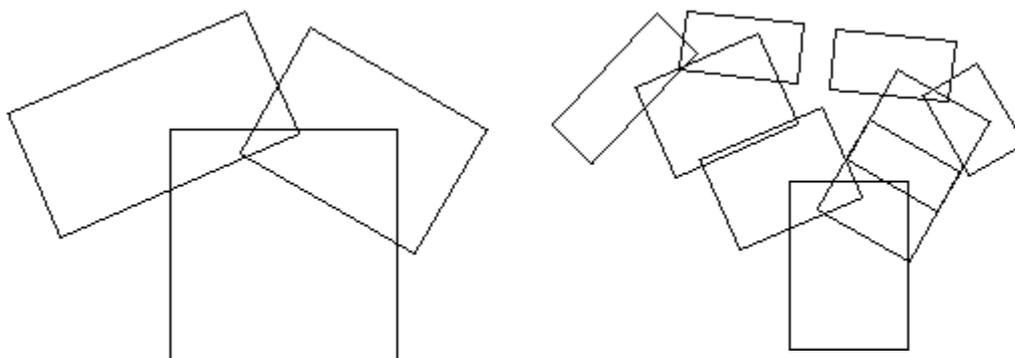


Figura 6.33: Illustrazione del metodo IFS (prime iterazioni).

In maniera schematica, anziché lavorare con linee come negli L-systems, gli IFS sostituiscono poligoni mediante altri poligoni, come descritto da un ‘generator’. Più precisamente, ad ogni iterazione ogni poligono è sostituito da una versione, opportunamente scalata, ruotata e traslata, dei poligoni descritti nel generator.

Il procedimento è illustrato nelle Figure 6.33, 6.34.

Il generatore è costituito da tre rettangoli, ognuno con il proprio centro, dimensioni e angolo di rotazione.

Supponiamo che la condizione iniziale sia costituita da un quadrato. La prima iterazione consiste allora nel sostituire il quadrato mediante una versione, opportunamente posizionata, scalata e ruotata, del generatore. Tale versione viene ottenuta applicando una *trasformazione affine*³⁶ scelta nell’ambito di un insieme di trasformazioni $\mathcal{M} = \{M_1, M_2, \dots, M_m\}$. La scelta della trasformazione da applicare viene effettuata in base ad un insieme $\mathcal{P} = \{P_1, P_2, \dots, P_m\}$ ($\sum_{i=1}^m P_i = 1$) di probabilità.

I due insiemi \mathcal{M}, \mathcal{P} definiscono, insieme al generatore, un particolare IFS. La procedura si ripete in ciascuna iterazione su ogni rettangolo, dando origine successivamente alle immagini mostrate nelle figure.

E’ opportuno sottolineare che l’immagine ultima, pur essendo costituita da un grande numero di rettangoli, è completamente specificata dalle caratteristiche dei tre rettangoli, solo 5 numeri: centro, scala e angolo di rotazione.

Per evidenziare la generalità del metodo, consideriamo un altro esempio (cfr. [314]).

Esempio 6.10 Il generatore è costituito da un punto nel piano complesso. Ad ogni iterazione viene

³⁶ossia una trasformazione definita nel seguente modo

$$\begin{pmatrix} x_{n+1} \\ y_{n+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_n \\ y_n \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} e \\ f \end{pmatrix}$$

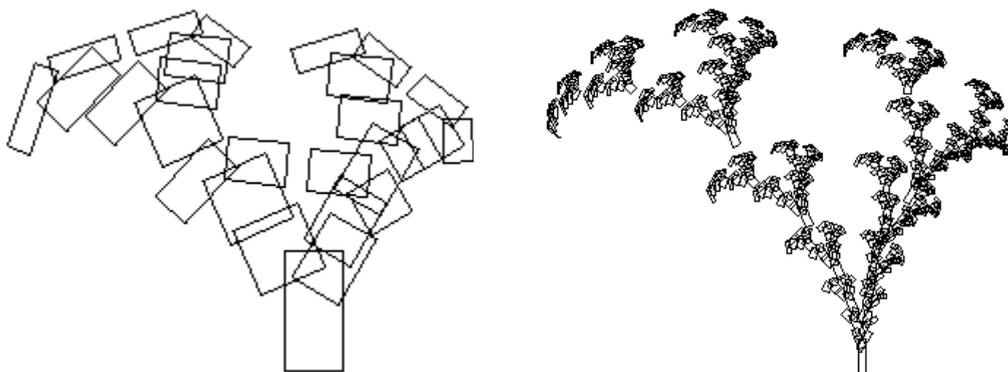


Figura 6.34: Illustrazione del metodo IFS (successive iterazioni).

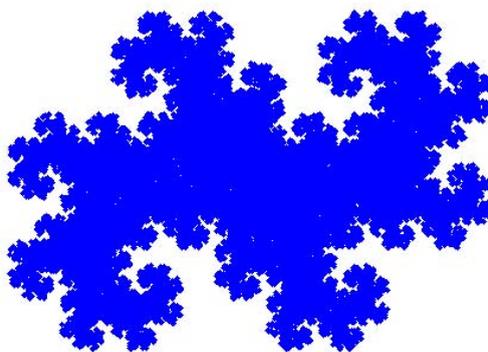


Figura 6.35: Dragon sweep ottenuto mediante IFS.

trasformato in un altro punto scegliendo tra le seguenti trasformazioni

$$M_1 : z_{n+1} = sz_n + 1$$

$$M_2 : z_{n+1} = sz_n - 1$$

con il corrispondente insieme di probabilità

$$P = \{0.5, 0.5\}$$

In questo contesto $z \in \mathbb{C}$ e $s = (1 + i)/2$.

Partendo da $z_0 = 0$, si ottiene, ad esempio mediante il seguente script in Matlab

```
z=0+0*i;
s=(1+i)/2;
for j=1:30000
    p=floor(2*rand)+1;
    if p==1
        z=s*z+1;
    else
        z=s*z-1;
    end
end
```

```

else
    z=s*z-1;
end
x(j)=real(z);
y(j)=imag(z);
end
plot(x,y,'.')
```

il frattale rappresentato in Figura 6.35, che a meno di una riflessione è lo stesso ottenuto in precedenza mediante il metodo L-system e mostrato in Figura 6.30. ■

L'immagine contenuta in Figura 6.36 è ottenuta con le trasformazioni indicate nella Tabella 6.1.

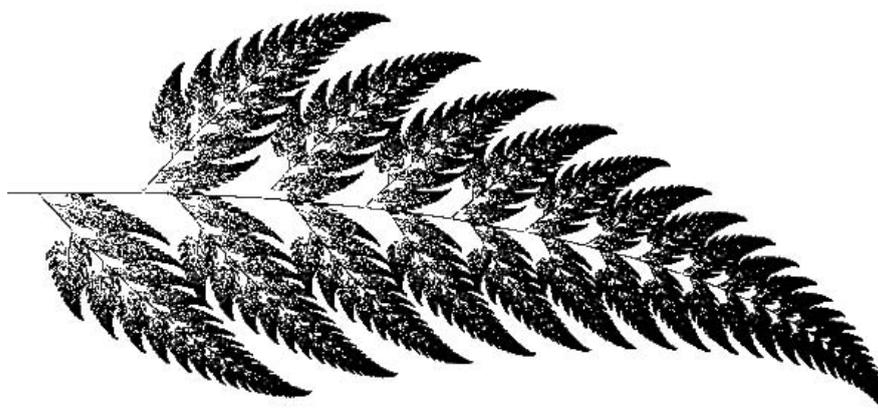


Figura 6.36: Esempio di oggetto ottenuto mediante il metodo IFS.

trasformazione	traslazione	probabilità
$\begin{pmatrix} +0.00 & +0.00 \\ +0.00 & +0.16 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$	1%
$\begin{pmatrix} +0.85 & +0.04 \\ -0.04 & +0.85 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0 \\ 1.6 \end{pmatrix}$	85%
$\begin{pmatrix} +0.20 & -0.26 \\ +0.23 & +0.22 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0 \\ 1.6 \end{pmatrix}$	7%
$\begin{pmatrix} -0.15 & +0.28 \\ +0.26 & +0.24 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0 \\ 0.44 \end{pmatrix}$	7%

Tabella 6.1: Trasformazioni e probabilità relative alla Figura 6.36.

Per altri esempi di costruzione di oggetti biologici (con strutture di autosimilarità), con il metodo IFS, si veda ad esempio [626].

6.3 Morfogenesi

Come già anticipato, la *morfogenesi*, un aspetto centrale dell'embriologia (parte della biologia che concerne la formazione e lo sviluppo dell'embrione a partire dalla fertilizzazione fino alla nascita), studia il processo di formazione di patterns e forme³⁷.

Un ruolo cruciale in tale processo è da attribuire, naturalmente, al codice genetico. Tuttavia, la genetica, da sola, non spiega il *meccanismo* con il quale, da una massa omogenea di cellule che si dividono, ha origine la ricchezza e la varietà dei patterns e delle forme presenti in natura.

In forma figurata, i geni forniscono uno stampo (blue-print), una ricetta (recipe) per la generazione del pattern³⁸, ma il modo, il meccanismo, col quale l'informazione genetica è trasferita fisicamente nel pattern e nella forma rimane uno dei problemi più importanti nella biologia dello sviluppo.

Negli ultimi anni sono state proposte numerose teorie e modelli. Per una panoramica, si veda, ad esempio [824], [1008] [348], [711], [794], [865], [819], [link 100](#), [935], e in particolare [186].

Gli stessi metodi che abbiamo analizzato nei paragrafi precedenti per la costruzione di oggetti frattali, possono (cfr. in particolare [626]) essere considerati come metodi *descrittivi* della formazione di oggetti biologici.

In questo paragrafo analizzeremo un po' più in dettaglio un'altra idea, originata sostanzialmente da un lavoro di A. Turing (cfr. Figura 6.37). Tale idea è più 'ambiziosa' di quelle esaminate nei paragrafi precedenti, in quanto rappresenta un tentativo di 'spiegare' la creazione delle forme. Essa utilizza, inoltre, degli strumenti matematici (sistemi differenziali di reazione e diffusione) che da tempo sono un interessante e fertile campo di ricerca, con applicazioni in vari settori. Trattandosi di un argomento vasto e tecnicamente complesso, la trattazione non potrà che essere di carattere introduttivo. Segneremo di volta in volta gli opportuni riferimenti bibliografici.

³⁷ *"Morphogenesis is the creation of form, as it appears in both biological and non-biological systems. We are concerned with shapes that exist in the three spatial dimensions and that evolve in time, and particularly with shapes that show high symmetry. As embryology, morphogenesis has been contemplated since Aristotle conjectured about the homunculus within a sperm. Today, geneticists tinker with embryogenesis processes at the nuts and bolts level of genes. Although their efforts have developed quite specific information about individual pieces of this gigantic puzzle, very little is known about its outlines. Genetics tends not to consider questions concerning time and space, which are obviously crucial to the understanding of the development (over time) of form (in space). Modern microscopy has yielded an explosion of information about the high-symmetry forms of the sub-micron world. One finds helices realized in DNA, in thread-like filamentous bacteriophages, and in coiled muscle and hair fibers. The symmetry of the icosahedron, a Platonic solid, is realized in the capsids (outermost protein shells) of the spherical viruses. All the other Platonic solids are realized in diatoms, several orders of magnitude larger than the sub-micron structures. Any putative solution to this set of morphogenesis problems must be able to accommodate the errors and the anomalies that arise both in Nature and in the laboratory. None of this is deeply understood... (link 100).*

³⁸ *It is clear that the egg contains not a description of the adult, but a program for making it, and this program may be simpler than the description. Relatively simple cellular forces can give rise to complex changes in form; it seems simpler to specify how to make complex shapes than to describe them, [1170].*



It is suggested that a system of chemical substances, called morphogens, reacting together and diffusing through a tissue, is adequate to account for the main phenomena of morphogenesis. Such a system, although it may originally be quite homogeneous, may later develop a pattern or structure due to an instability of the homogeneous equilibrium, which is triggered off by random disturbances. . . . a mathematical model of the growing embryo will be described. This model will be a simplification and an idealization, and consequently a falsification. It is hoped that the features retained for discussion are those of greatest importance in the present state of knowledge.

Figura 6.37: A.M. Turing. The chemical basis of morphogenesis. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond.* B237:37–72, 1952.

6.3.1 Meccanismo di reazione diffusione

Il meccanismo suggerito da Turing in [1096], nell'intento di comprendere la formazione di patterns particolari come la colorazione a strisce in una zebra o a macchie in un leopardo, si basa sull'osservazione che, in particolari condizioni, il fenomeno della diffusione, che solitamente induce 'regolarizzazione' e 'omogeneizzazione', può, al contrario, generare dei gradienti chimici e favorire la formazione di 'patterns' chimici, distribuiti in maniera non uniforme.

Tali sostanze chimiche sono dette morfogeni (*morphogens*). Infatti, secondo l'interpretazione biologica di Turing, esse hanno la funzione di generare, durante i primi stadi dello sviluppo di un organismo, dei *prepatterns* che sono successivamente interpretati come opportuni *segnali* per la *differenziazione cellulare*. In altre parole, le cellule sono in grado di 'leggere le coordinate' delle sostanze chimiche e di comportarsi (per quanto riguarda la loro differenziazione) di conseguenza.

Ingredienti chiave per la formazione di patterns chimici sono:

- la presenza di due o più sostanze chimiche (due nel lavoro originario di Turing: l'attivatore e l'inibitore);
- le sostanze possono *diffondere* con *differenti* velocità;
- le sostanze reagiscono tra loro.

La formazione di patterns chimici può essere allora descritta da un *modello matematico* costituito

- dalla seguente *equazione alle derivate parziali*

$$\boxed{\frac{\partial \mathbf{u}(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{u}(\mathbf{x}, t)) + \mathbf{D} \Delta \mathbf{u}(\mathbf{x}, t)} \quad (6.22)$$

ove, $\mathbf{x} \in \Omega \subset \mathbb{R}^n$ ($n = 1, 2, 3$), $t \geq 0$ (tempo), \mathbf{u} è il vettore delle concentrazioni dei morfogeni, \mathbf{f} rappresenta la *cinetica chimica* tra le sostanze (la componente f_i è la velocità (rate) di produzione della sostanza u_i), \mathbf{D} è una matrice diagonale i cui elementi D_i rappresentano i coefficienti di diffusione delle sostanze u_i e $\Delta \mathbf{u}$ è l'operatore di Laplace, ossia $\Delta \mathbf{u} = \sum_{i=1}^n \partial^2 u_i / \partial x_i^2$,

- e da opportune *condizioni iniziali e ai limiti*.

Modelli di questo tipo, chiamati *sistemi di reazione-diffusione*, in quanto descrivono l'evolvere nel tempo e nello spazio delle concentrazioni di sostanze che possono reagire tra di loro e diffondersi, possono essere interessanti in diversi settori applicativi (si veda, ad esempio, [388], [861], [145], [489]).

Rinviando ad esempio a [1030] per una trattazione matematica adeguata, nel seguito ci limiteremo ad analizzare alcune proprietà delle soluzioni dell'equazione (6.22) che interessano il contesto che stiamo considerando. In particolare, esamineremo la possibilità, evidenziata da Turing, che la diffusione possa dare origine a distribuzioni delle concentrazioni non omogenee nello spazio.³⁹ In termini matematici, tale possibilità equivale all'esistenza di soluzioni del tipo *traveling-wave*, distribuzioni che muovono nello spazio mantenendo un profilo o una 'shape' caratteristica, ossia soluzioni della forma $u(x, t) = f(z)$, $z = x - ct$, ove c è la velocità dell'onda.

Spiegazione intuitiva

Per un'introduzione ai modelli matematici della cinetica chimica e all'analisi del loro comportamento dinamico, in particolare per lo studio della loro stabilità, rinviamo ad esempio a [241], [242].

In assenza di diffusione, la cinetica di due reagenti può essere descritta da

- un sistema di equazioni differenziali del tipo

$$\begin{cases} \frac{du_1}{dt} = f_1(u_1, u_2) \\ \frac{du_2}{dt} = f_2(u_1, u_2) \end{cases}$$

³⁹ To see intuitively how diffusion can be destabilising consider the following, albeit unrealistic, but informative analogy. Consider a field of dry grass in which there is a large number of grasshoppers which can generate a lot of moisture by sweating if they get warm. Now suppose the grass is set alight at some point and a flame front starts to propagate. We can think of the grasshopper as an inhibitor and the fire as an activator. If there was no moisture to quench the flames the fire would simply spread over the whole field which would result in a uniform charred area. Suppose, however, that when the grasshoppers get warm enough they can generate enough moisture to dampen the grass so that when the flames reach such a pre-moistened area the grass will not burn. The scenario for spatial pattern is then as follows. The fire starts to spread – it is one of the 'reactants', the activator, with a 'diffusion' coefficient D_F say. When the grasshoppers, the inhibitor 'reactant', ahead of the flame front feel it coming they move quickly well ahead of it – that is they have a 'diffusion' coefficient, D_G say, which is much larger than D_F . The grasshoppers then sweat profusely and generate enough moisture and thus prevent the fire spreading into moistened area. In this way the charred area is restricted to a finite domain which depends on the 'diffusion' coefficients of the reactants – fire and grasshoppers – and various 'reaction' parameters. If, instead of a single initial fire, there was a random scattering of them we can see how this process would result in a final spatially inhomogeneous steady state distribution of charred and uncharred regions in the field, since around each fire the above scenario would take place. It is clear that if the grasshoppers and flame front 'diffused' at the same speed no such spatial pattern could evolve', [824].

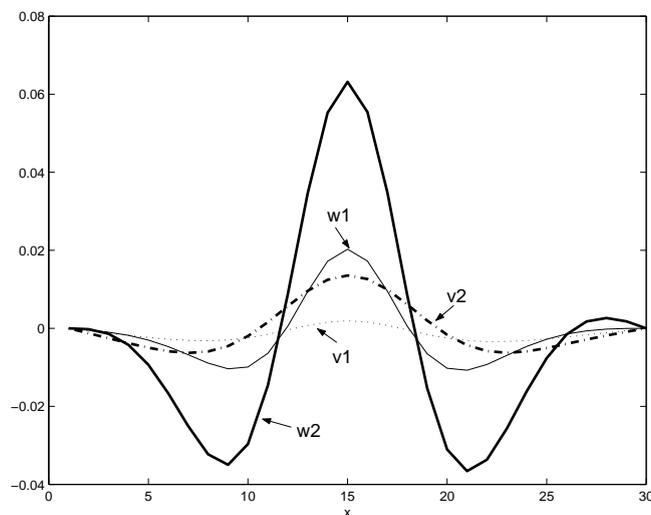


Figura 6.38: Sviluppo di patterns periodici. Le concentrazioni (w_1, v_1) e (w_2, v_2) corrispondono a istanti di tempo successivi.

ove $u_1(t), u_2(t)$ sono le concentrazioni delle sostanze reagenti al tempo t e f_1, f_2 sono funzioni di $u_1(t), u_2(t)$ e delle rate constants.

- valori iniziali (concentrazioni al tempo iniziale, ad esempio $t = 0$) assegnati.

Sotto certe condizioni (dal punto di vista matematico, ipotesi particolari sulle funzioni f_1, f_2), il sistema precedente può avere soluzioni di *equilibrio*, o di *stazionarietà*, corrispondenti alle soluzioni del sistema

$$\begin{cases} f_1(u_1^*, u_2^*) = 0 \\ f_2(u_1^*, u_2^*) = 0 \end{cases}$$

per le quali le derivate sono nulle. Il nome dato a tali soluzioni è motivato dal fatto che assumendo come condizioni iniziali tali valori, il sistema rimane invariato, in equilibrio. I punti di equilibrio possono avere caratteristiche diverse. Ad esempio, se in corrispondenza a piccole perturbazioni (variazioni di ‘piccola’ entità) dei valori iniziali u_1^*, u_2^* il sistema evolve ritornando ai valori di equilibrio, il punto di stazionarietà u_1^*, u_2^* viene detto *stabile*; in caso contrario, il punto è *instabile*. Per una discussione approfondita e per l’indicazione di una bibliografia adeguata, rinviamo ad Appendice C e [242].

Il modello precedente si basa sull’ipotesi che le sostanze chimiche siano spazialmente distribuite in maniera omogenea (well-stirred solution). Supponiamo, ora, che le sostanze chimiche siano contenute in un cilindro e che le sostanze possano diffondere in tutte le direzioni. Per semplicità, supporremo che il cilindro sia ‘sottile’, in modo da poter considerare una sola dimensione spaziale x .

Le concentrazioni sono allora funzioni della variabili (x, t) e possono essere calcolate come

le soluzioni del seguente sistema di equazioni differenziali di tipo reazione-diffusione

$$\begin{aligned}\frac{\partial u_1}{\partial t} &= f_1(u_1, u_2) + D_1 \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2} \\ \frac{\partial u_2}{\partial t} &= f_2(u_1, u_2) + D_2 \frac{\partial^2 u_2}{\partial x^2}\end{aligned}$$

ove D_1, D_2 , supposte per semplicità costanti nel tempo e nello spazio, sono i coefficienti di diffusione per le due sostanze.

Mostriamo ora, in maniera intuitiva, che la diffusione può, in certe condizioni, modificare lo stato uniforme con l'introduzione di 'waves' nella distribuzione delle concentrazioni lungo il cilindro.

A tale scopo, consideriamo (cfr. [754]) la versione linearizzata delle equazioni precedenti, espressa in termini di piccole perturbazioni dalla condizione di equilibrio: $w = u_1 - u_1^*$, $v = u_2 - u_2^*$

$$\begin{aligned}\frac{\partial w}{\partial t} &= aw + bv + D_1 \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= cw + dv + D_2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}\end{aligned}$$

In assenza di diffusione ($D_1 = D_2 = 0$) le equazioni hanno un punto di stazionarietà per $w^* = v^* = 0$. Consideriamo il caso particolare in cui $a = 1, b = -1, c = 1, d = 0$, ossia

$$\begin{aligned}\frac{\partial w}{\partial t} &= w - v + D_1 \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= w + D_2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}\end{aligned}$$

e supponiamo che $D_1 \ll D_2$, ossia che v diffonda più velocemente che w . I segni dei coefficienti a, b, c, d corrispondono, nella terminologia di Turing, alla situazione *activator-inhibitor*: la sostanza w (activator) promuove o attiva la propria formazione, mentre la sostanza v (inhibitor) inibisce la propria velocità di formazione. Come condizioni iniziali per $t = 0$ assumiamo il punto di stazionarietà $w^* + \delta(x), v^*$, con $\delta(x)$ una funzione positiva con supporto 'piccolo' sull'asse delle x . Per valori di t positivi e 'piccoli' si ha che le derivate rispetto al tempo di w e v sono positive in 'vicinanza' al supporto della perturbazione δ . Dal momento che la v diffonde più rapidamente della w , si hanno valori di x in cui la w è minore della v e la derivata rispetto al tempo di w è negativa, e di conseguenza la w diminuisce; quando la w diventa negativa si ha dalla seconda equazione un effetto di diminuzione anche della v , e allora dalla prima equazione si vede che la w inizia a crescere.

Si tratta, naturalmente, di un ragionamento 'qualitativo', ma il risultato può essere completato con un'analisi matematica più fine (cfr. la bibliografia precedentemente segnalata). Nelle Figure 6.38, 6.39 sono rappresentati i risultati ottenuti mediante un procedimento numerico. Come si vede, la diffusione 'trasforma' piccole perturbazioni dallo stato di equilibrio in patterns periodici.

In Figura 6.40 sono riportati da [348] alcuni esempi di patterns ottenuti mediante sistemi di reazione-diffusione in due dimensioni e con vari tipi di funzioni di reazione f_i , di condizioni iniziali e di condizioni ai limiti.

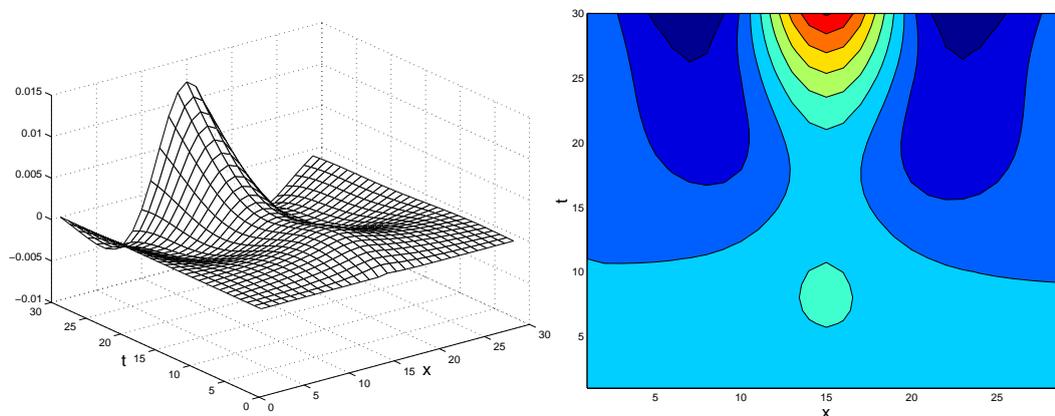


Figura 6.39: Funzione $v(x, t)$ e corrispondenti curve di livello, che evidenziano il formarsi di disomogeneità.

Estensioni e commenti

A partire dagli anni '70 vi è stato un considerevole sviluppo delle idee di Turing e la teoria è stata applicata a numerose situazioni biologiche. Per una panoramica, si vedano ad esempio i libri [794], [824], [348].

Un aspetto 'debole', dal punto di vista sperimentale, della teoria di Turing è il fatto che le sostanze chimiche che determinano il pre-pattern, ossia i 'morphogens' non sono ancora stati individuati. Per tale motivo, la teoria di Turing rimane ancora più un paradigma interessante che una accurata descrizione di un qualsiasi evento morfologico reale.

Tra le idee alternative al metodo di Turing (indicato in letteratura come *Turing chemical pre-pattern approach*) ricordiamo, in particolare, il cosiddetto *mechanochemical approach*, sviluppato da Oster e Murray (cfr. [824]). Schematicamente, l'approccio è caratterizzato dal fatto che nel processo della formazione dei patterns viene considerato il ruolo che possono giocare le forze meccaniche.⁴⁰

Mentre nell'approccio di Turing la formazione del pattern e la morfogenesi hanno luogo in maniera sequenziale (dapprima si forma il 'chemical concentration pattern' e, successivamente, le cellule interpretano tale pre-pattern e si differenziano di conseguenza), nel mechanochemical approach, la formazione del pattern e la morfogenesi sono considerati un unico processo. In tale processo il chemical patterning, i movimenti form-shaping delle cellule e il tessuto embriologico interagiscono in continuazione per produrre il pattern finale. Un aspetto interessante dell'approccio è il fatto che i modelli che ne derivano sono formulati in termini di quantità misurabili, quali la densità delle cellule, le forze, la deformazione del tessuto, eccetera.

Come utile indicazione per la ricerca matematica, richiamiamo l'attenzione sul fatto che il

⁴⁰ "Several factors affect the movement of embryonic mesenchymal cells. Among these factors are: (i) convection, whereby cells may be passively carried along on a deforming substratum; (ii) chemotaxis, whereby a chemical gradient can direct cell motion both up and down a concentration gradient; (iii) contact guidance in which the substratum on which the cells crawl suggest a preferred direction; (iv) contact inhibition by the cells whereby a high density of neighbouring cells inhibits motion; (v) haptotaxis, where the cells move up an adhesive gradient; (vi) diffusion, where the cells move randomly but generally down a cell density gradient; (vii) galvanotaxis where movement from the field generated by electric potentials, which are known to exist in embryos, provides a preferred direction of motion. These effects are well documented from experiment", [824]

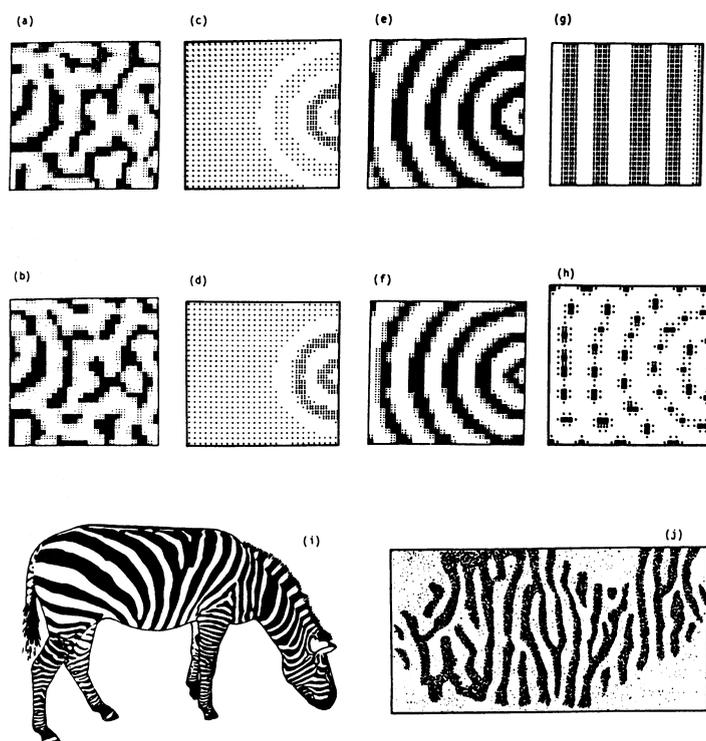


Figura 6.40: (a–h) Striscie e altri patterns che possono essere ottenuti mediante il meccanismo di reazione-diffusione in un dominio piano (al variare delle condizioni iniziali e delle reazioni chimiche); (i), (j) Esempi di patterns naturali.

mechanochemical approach può portare a dei modelli matematici estremamente interessanti e, per la maggior parte, ancora ‘inesplorati’ (cfr. [824]).

Giusto per avere un’idea, se $n(x, t)$ indica la densità di ‘dermal cells’, in ‘extracellular matrix’ (ECM, materiale fibroso entro il quale le cellule si muovono) di densità $\rho(x, t)$, il cui ‘displacement’ è misurato da $u(x, t)$, un modello (semplificato) basato sul ‘mechanical mechanism’ assume la seguente forma

$$n_t = D_1 n_{xx} - D_2 n_{xxx} - a(n \rho_x)_x - (n u_t)_x + r n (1 - n)$$

$$\mu u_{xxt} + u_{xx} + \tau [n (\rho + \gamma \rho_{xx})]_x = s u \rho$$

$$\rho_t + (\rho u_t)_x = 0$$

più naturalmente opportune condizioni ai limiti e condizioni iniziali. La prima equazione corrisponde alla ‘conservation equation for cell population density’, la seconda deriva dal ‘mechanical balance of forces between the cells and the ECM’ e la terza corrisponde alla ‘conservation law governing the ECM’.

Il modello è stato scritto, per semplicità, nel caso unidimensionale nello spazio, ma, come

si può ben capire, il caso più interessante per la formazione di un pattern sono i casi bi, e tri-dimensionale.

Per terminare, riportiamo da [774] alcune interessanti considerazioni.

“... mathematics can play a crucial role in connecting different levels of organization in developmental biology. What biologists seek are molecular level explanations of supramolecular phenomena. For example, embryogenesis involves the coordinated movement and differentiation of cell populations. Biologists would like to understand this in terms of chemistry and genetics. To understand organismal biology is to understand how high-level coherent organization results from mechanisms operating at the molecular level. The essence of the problem is to build from one level to another. How can we bridge this gap?”

The mathematical, analytical, and numerical problems posed by the nonlinear systems of partial differential equations that arise in modeling developmental processes are extremely challenging and interesting. Reaction diffusion equations, for example, have already stimulated the creation of new mathematics to study the wide spectrum of solution behaviors exhibited by these equations. The numerical simulation techniques to investigate solutions in three dimensions are still very difficult and need a great deal of further refinement to be useful practically. Mechanochemical models for generating pattern formation deal with more directly biological quantities (see Murray 1989 for a general survey of these and other pattern formation models); but they are more complex than, for example, the Navier-Stokes equations, which govern fluid flows, and possess a correspondingly richer solution behavior.

Bifurcation theory, linear analysis, and singular perturbation methods already have revealed new phenomena. Numerical simulation, particularly with the mechanochemical models, is challenging even in two dimensions. Real biological applications require solutions in three-dimensional domains whose sizes increase in time. New analytical and numerical simulation techniques as well as novel visualization methods will have to be devised before we can explore the sophisticated solution behaviors of such models. Unfortunately, the methods developed for Navier-Stokes equations frequently are not adequate to cope with the new models that arise in biology.

*Recently, several advances in experimental biology (e.g., recombinant DNA technology, computer enhanced imaging) have created new databases so extensive and complex that mathematical and computational approaches are essential to make sense of them. For example, a network of perhaps 60 cross-regulating genes has been shown to regulate early development in *Drosophila*; similarly, cell motility, which underlies morphogenesis, is driven by the cellular cytoskeleton, whose mechanochemical regulation is controlled by a network of more than 40 regulatory molecules. These systems should catalyze new collaborations between biologists and mathematicians to deduce the macroscopic consequences of newly revealed molecular mechanisms. Below we illustrate the general case with a few specific examples.*

In the past five years, recombinant DNA technology advances have produced an unprecedented molecular-level data base documenting a complex network of genes that code for proteins that control the expression of other genes. Mathematics can compute the macroscopic pattern formation consequences of this molecular level information. Indeed, mathematical analysis may be the only way to synthesize the global picture from the molecular level parts, given the apparent complexity of genetic networks, in which each gene's expression is modulated by many other genes.

Computer graphics can be used to visualize data and the dynamical behavior of mathematical models. Many instruments in the biologist's arsenal (e.g., the confocal scanning laser microscope, gene sequencers) gather data into a computer-based graphical data base.

Modern computer graphics technology makes it possible to display, dynamically and pictorially, the dynamic behavior of a mathematical model in the same form in which experimental data are stored. This technology should become the common way to compare the behavior of a quantitative model with the data it purports to explain. Moreover, this same technology yields the fastest and most compelling medium of communication between mathematical modelers and biologists.

*Using immunofluorescent probes to cloned gene products and scanning confocal laser microscopy on whole mount *Drosophila* embryos, one may now obtain three-dimensional stereo reconstructions of the*

temporal evolution and spatial expression pattern of each of the genes that organize future morphological segmentation of the larva.

Similarly, it is possible to observe intracellular and intercellular events such as cytoskeletal reorganization, calcium transients, distribution patterns in cell adhesion molecules and putative morphogens in real time. Thus, a model of early pattern formation and/or morphogenesis (Edgar et al. 1989) in the *Drosophila* embryo, if it is correct, should produce the same output that confocal microscopy gathered as input. The intellectual challenge is to understand how the gene network, operating identically in every cell, results in globally coherent spatial pattern as a consequence of temporal biochemical dynamics.

Theoretical models have stimulated a great deal of experimental work in developmental biology. Here we briefly describe three major classes of models that illustrate the way in which mathematics provides a framework for connecting information at the micro level to macro level observations.

Spatial patterns can be created according to the classical local activation lateral inhibition mechanism (Keller and Segel 1970, Oster and Murray 1989). A purely chemical mechanism for pattern formation (but not morphogenesis) was proposed by Turing (1952). In this model activator and inhibitor morphogens diffuse at different rates and react with one another.

Mathematical analysis shows how spatially heterogeneous patterns of morphogen concentration can arise. For pattern to emerge, it is necessary that the activator be relatively short-range relative to the inhibitor, i.e., that the activator diffusion be relatively slow. If cells can sense the morphogen level and respond, then we have a molecular mechanism for Wolpert's (1969) notion of positional information, one of the most influential concepts in modern developmental biology. Although chemical gradients have been suspect in biological pattern formation for over 100 years, it is only recently that their existence has been unequivocally demonstrated (e.g., the bicoid protein in *Drosophila*, and retinoic acid in vertebrate limb development). However, morphogenesis may not be a purely chemical phenomenon in which cells merely respond to pre-existing chemical patterns.

One possibility is the generation via chemotaxis, the response to a chemical gradient. The classical example is the slime mold *Dictyostelium*, where cells produce the chemoattractant (cAMP) as well as a chemokinetic morphogen (ammonia). Starting from the view that morphogenesis is, at least proximally, a mechanical event, several modelers have shown that the same spatial patterns that arise in Turing models can be produced by biomechanical models whose variables are cellular stresses and strains. These mechanochemical models have stimulated experimental programs to address their validity".

How can you do "New Math" Problems
with an "old Math" Mind?
Snoopy

The most serious frustration to a biomechanics worker
is usually the lack of information
about the constitutive equations of living tissues.
Y.C. Fung

Appendice A

Meccanica dei continui

Lo scopo di questa Appendice è quello di richiamare i concetti, le definizioni, e le notazioni essenziali della meccanica dei continui. Per un approfondimento, con particolare riguardo alle applicazioni nell'ambito della *biomeccanica* (meccanica applicata alla biologia¹), rinviamo a [430], [431], [432], [849], [743], [1112]. Per una panoramica sullo stato dell'arte e sulle opportunità di collaborazione tra matematici e studiosi della scienza dei materiali si veda [775].

A.1 Equazioni costitutive dei materiali

L'espressione matematica delle proprietà meccaniche di un materiale, chiamata equazione costitutiva (*constitutive equation*) del materiale, rappresenta la base di partenza essenziale per l'analisi del comportamento (moto, deformazione, resistenza, ...) del materiale. Si tratta, in generale, di ipotesi (modelli) suggerite, e verificate, sulla base di dati sperimentali.²

¹*Physiology can no more be understood without biomechanics than an airplane can without aerodynamics. For an airplane, mechanics enables us to design its structure and predict its performance. For an organ, biomechanics help us to understand its normal function, predict changes due to alterations, and propose methods of artificial intervention. Thus diagnosis, surgery, and prosthesis are closely associated with biomechanics.* [431].

²*Constitutive equations, which relate the local stress and conformational state to the deformation history and flow, are the focus of the field of rheology. Major journals in this field include the Journal of Rheology, Rheologica Acta, and the Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics, as well as the proceedings of the quadrennial International Congress of Rheology. General introductions can be found in the texts; for example, see [691] (1988), and [109]; also, see [110] for a summary of some mathematical successes. The development of constitutive equations has followed two parallel routes, one based on general principles of continuum mechanics and one based on kinetic theory and molecular models. The former leads either to integral models, in which the dependence of the stress on the deformation history is expressed in terms of one or several integrals, or to differential equations. The formalism is well understood. Coupling with the momentum equation thus leads to complicated sets of highly nonlinear differential or integrodifferential equations. Incorporation of energetics, which is essential in the analysis of polymer-processing flows, requires consideration of the temperature history in the constitutive equation as well. Molecular approaches usually model the polymer molecule as a mechanical object, for example, a sequence of springs (simulating the entropic elasticity of "flexible" chains, which admit many conformations), rigid rods, and so on. The physical model is completed by specifying the way in which a polymer molecule interacts with the surrounding medium, both through thermodynamic potentials (which might induce a transition to a liquid crystalline phase, for example) and dynamically ([775]).*

All'analisi delle equazioni costitutive dei principali tipi di materiale, premettiano la definizione di *stress*, *strain* e di *strain rate*.

A.1.1 Stress

Se si vuole determinare la resistenza (strength), ad esempio, di un tendine, si può scegliere di sperimentare (test) un campione di piccole o grandi dimensioni. Naturalmente, il campione di dimensione maggiore potrà sopportare una forza maggiore che non quello di dimensione inferiore. In altre parole, quello che è importante è la forza relativa alla dimensione. Questo porta a ritenere che la resistenza del materiale possa essere caratterizzata dal concetto di *stress*: forza per unità di area trasversale (force per unit cross-sectional area).

In maniera più precisa, se A è la cross-sectional area di (ad esempio) un tendine e F è la forza che agisce nel tendine, il rapporto

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad (\text{A.1})$$

è detto lo *stress* nel tendine.³

Più generalmente, il concetto di stress esprime l'interazione tra una parte del corpo e un'altra. Consideriamo un materiale (continuo⁴) B che occupa una regione dello spazio V (cfr. Figura A.1) ed un 'piccolo' elemento di superficie di area ΔS . Indicando con ν il vettore unitario normale a ΔS in un punto di ΔS , è possibile distinguere i due lati di ΔS facendo riferimento alla direzione di ν ; in particolare, consideriamo positivo il lato da cui esce il vettore normale. La parte di materiale che giace sul lato positivo esercita una forza $\Delta \mathbf{F}$ sull'altra parte che è situata sul lato negativo della normale. Il vettore $\Delta \mathbf{F}$ dipende dalla posizione, dall'ampiezza dell'area e dall'orientamento della normale.

Introduciamo l'ipotesi che *quando l'area ΔS tende a zero, il rapporto $\Delta \mathbf{F}/\Delta S$ tenda a un limite finito, e che il momento della forza che agisce sulla superficie ΔS in ogni punto all'interno dell'area tenda a zero.*⁵ Il vettore limite

$$\frac{\nu}{\mathbf{T}} = \frac{d\mathbf{F}}{dS} \quad (\text{A.2})$$

³Nell'International System of Units (SI units), l'unità di base della forza è il *newton* (N) è quella di lunghezza è il metro (m, *meter*). Allora, l'unità di base dello stress è *newton per square meter* (N/m²) o *pascal* (Pa, 1M Pa = 1 N/mm²). Una forza di 1 N può accelerare un corpo di massa 1 Kg a 1m/sec². Una forza di 1 dyne (dyn) può accelerare un corpo di massa 1 grammo a 1 cm/sec². Pertanto, 1 dyn = 10⁻⁵ N.

⁴*The concept of a continuum is derived from mathematics. We say that the real number system is a continuum. Between any two distinct real numbers there is another distinct real number, and therefore there are infinitely many real number between any two distinct real numbers. Intuitively we feel that time can be represented by a real number system t and that a three-dimensional space can be represented by three real number system x_1, x_2, x_3 . Thus we identify time and space as a four-dimensional continuum. Extending the concept of continuum to matter, we speak of a continuous distribution of matter in space. ... A material continuum is a material for which the densities of mass, momentum, and energy exist in the mathematical sense. The mechanics of such a material continuum is continuum mechanics. ... The concept of a material continuum as a mathematical idealization of the real world is applicable to problems in which the fine structure of matter can be ignored. When the fine structure attracts our attention, we should return to particle physics and statistical mechanics. The duality of continuum and particles helps us to understand the physical world as a whole, in a manner which was made famous by modern optics, in which light is treated sometimes as particles and sometimes as waves. [430].*

⁵Ossia, non vi sono effetti di rotazione. *The assertion that there is defined upon any imagined closed surface S in the interior of a continuum a stress vector field whose action on the material occupying the space interior to S is equipollent to the action of the exterior material upon it, is the stress principle of Euler and Cauchy.*

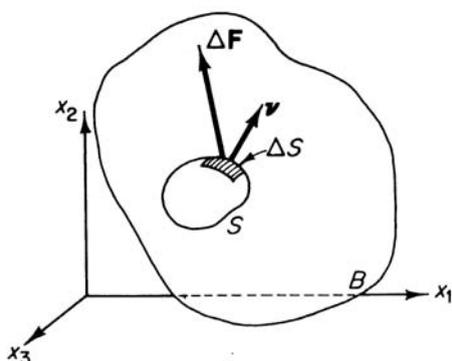


Figura A.1: Illustrazione del concetto di stress.

ove l'indice ν è introdotto per indicare la direzione del vettore normale ν alla superficie ΔS , è chiamato il *vettore stress* (o *traction*) e rappresenta la forza per unità di area che agisce sulla superficie. Le componenti dello stress vengono indicate nella seguente maniera generale.

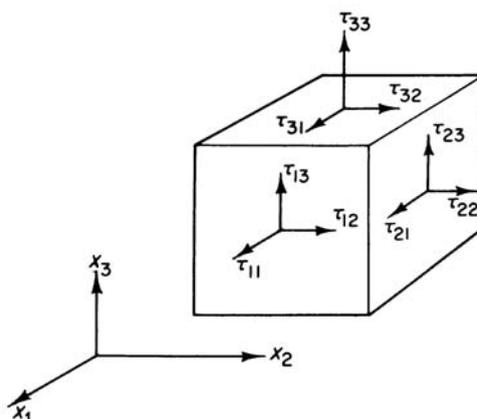


Figura A.2: Notazioni per le componenti stress.

Con riferimento alla Figura A.2 si consideri un ‘piccolo’ cubo nel corpo, e indicata con ΔS_1 la superficie del cubo normale a \mathbf{x}_1 , sia \mathbf{T} il vettore stress che agisce sulla superficie ΔS_1 . Con $\tau_{11}, \tau_{12}, \tau_{13}$ si indicano le sue componenti rispetto agli assi coordinati. Procedendo in maniera simile per le facce $\Delta S_2, \Delta S_3$, perpendicolari rispettivamente a \mathbf{x}_2 e \mathbf{x}_3 , si ottiene la seguente matrice

This principle is well accepted, and it seems to meet all the needs of conventional fluid and solid mechanics. However, this statement is no more than a basic simplification. For example, there is a priori justification why the interaction of the material on the two sides of the surface element ΔS must be momentless. Indeed, some people who do not like the restrictive idea “... that the moment of the forces acting on the surface ΔS about any point within the area vanishes in the limit” have proposed a generalization of the stress principle of Euler and Cauchy to say “across any infinitesimal surface element in a material the action of the exterior material upon the interior is equipollent to a force and a couple.” The resulting theory requires the concept of couple-stress and is much more complex than the conventional theory. So far no real application has been found for the couple-stress theory ([430]).

	componenti		
	1	2	3
superficie normale a \mathbf{x}_1	τ_{11}	τ_{12}	τ_{13}
superficie normale a \mathbf{x}_2	τ_{21}	τ_{22}	τ_{23}
superficie normale a \mathbf{x}_3	τ_{31}	τ_{32}	τ_{33}

Le componenti $\tau_{11}, \tau_{22}, \tau_{33}$ sono chiamate *normal stresses*, e le rimanenti componenti $\tau_{12}, \tau_{13}, \dots$ le *shearing stresses* (stress di taglio). Ognuna di tali componenti ha la dimensione di forza per unità di area.

In letteratura le componenti dello stress sono indicate in vario modo. Una notazione comune è σ_{ij} in sostituzione di $\tau_{i,j}$.⁶

E' importante sottolineare che uno stress è sempre inteso come la forza (per unità di area) che la parte che giace sul lato positivo di un elemento di superficie (definito in base alla direzione della normale esterna) esercita sulla parte che giace sulla parte negativa. Il senso delle componenti dello stress positivo è illustrato in Figura A.3. Ad esempio, se τ_{22} è positivo mentre la normale esterna è diretta nella direzione negativa dell'asse x_2 , allora il vettore stress che agisce sull'elemento è pure diretto nella direzione negativa dell'asse x_2 . Naturalmente, tali regole sono in accordo con le nozioni usuali di tensione, compressione, e shear (taglio).

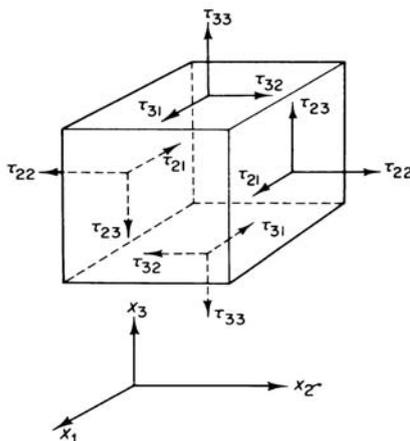


Figura A.3: Sensi delle componenti stress positivo.

Rinviando, ad esempio, a [430] per la dimostrazione, ricordiamo alcune importanti proprietà relative allo stress, incominciando dalla cosiddetta *formula di Cauchy*.

In pratica, tale formula asserisce che *le nove componenti dello stress τ_{ij} sono necessarie e sufficienti per definire la forza di trazione attraverso un qualunque elemento di superficie in corpo, e quindi lo stato di stress in un corpo è caratterizzato completamente dall'insieme di quantità τ_{ij}* (naturalmente, tali quantità possono variare da punto a punto).

Più precisamente, se indichiamo con ν_1, ν_2, ν_3 le componenti del vettore normale esterno ν a un qualunque elemento di superficie, le componenti $T_i^\nu, i = 1, 2, 3$ del vettore stress \mathbf{T}^ν relativo a tale elemento sono date dalla formula (di Cauchy)

$$T_i^\nu = \nu_1 \tau_{1i} + \nu_2 \tau_{2i} + \nu_3 \tau_{3i}, \quad i = 1, 2, 3 \quad (\text{A.3})$$

⁶Pure usata è una notazione mista: $\sigma_x, \sigma_y, \sigma_z$ per gli elementi sulla diagonale, e $\tau_{xy}, \tau_{xz}, \tau_{zy}, \dots$ per le rimanenti componenti.

La seconda proprietà riguarda l'equilibrio delle forze. Per un corpo in equilibrio, se $X_i, i = 1, 2, 3$ sono le componenti della forza esterna applicata al corpo (per unità di volume), si possono dimostrare le seguenti equazioni differenziali⁷

$$\sum_{j=1}^3 \frac{\partial \tau_{ij}}{\partial x_j} + X_i = 0, \quad i = 1, 2, 3 \quad (\text{A.4})$$

Dall'annullarsi del momento risultante si ottiene anche l'importante conclusione che la matrice τ_{ij} è simmetrica

$$\tau_{i,j} = \tau_{j,i}, \quad i, j = 1, 2, 3, \quad i \neq j$$

Infine, se si passa da un sistema di riferimento x_1, x_2, x_3 a un sistema di riferimento x'_1, x'_2, x'_3 mediante la trasformazione

$$x'_k = \beta_{k1}x_1 + \beta_{k2}x_2 + \beta_{k3}x_3, \quad k = 1, 2, 3$$

ove β_{ki} indica il coseno direttore dell'asse x'_k rispetto all'asse x_i , allora le componenti dello stress si trasformano nel seguente modo

$$\tau'_{km} = \tau_{ij} \beta_{kj} \beta_{mi}$$

per ogni combinazione di $k = 1, 2, 3$ e $m = 1, 2, 3$. Per brevità, nell'equazione si è utilizzata la usuale convenzione che la ripetizione di un indice in un singolo termine significa la sommazione rispetto a tale indice.

Dalle proprietà precedenti si ha in particolare che τ_{ij} definiscono un tensore simmetrico, detto *stress tensor* (tensore degli sforzi).

A.1.2 Strain

La deformazione di un solido che può essere collegata a uno stress è descritta dallo strain. Se una molla, di lunghezza iniziale L_0 è allungata ad una lunghezza L (cfr. Figura A.4(a)), è naturale descrivere il cambiamento di lunghezza mediante rapporti adimensionati, quali ad esempio L/L_0 , $(L - L_0)/L_0$, $(L - L_0)/L$. L'uso dei rapporti adimensionati elimina dalle considerazioni il valore assoluto della lunghezza. Il rapporto L/L_0 è chiamato *stretch ratio* ed è indicato con il simbolo λ . I rapporti

$$\epsilon = \frac{L - L_0}{L_0}, \quad \epsilon' = \frac{L - L_0}{L} \quad (\text{A.5})$$

sono *strain measures*.

Altre misure utilizzate sono le seguenti

$$e = \frac{L^2 - L_0^2}{2L^2}, \quad \mathcal{E} = \frac{L^2 - L_0^2}{2L_0^2}$$

⁷La proprietà può essere elegantemente dimostrata utilizzando il Teorema di Gauss e la formula di Cauchy. Un modo più diretto consiste nell'imporre l'equilibrio delle forze su un parallelepipedo infinitesimale, trascurando le derivate di ordine superiore.

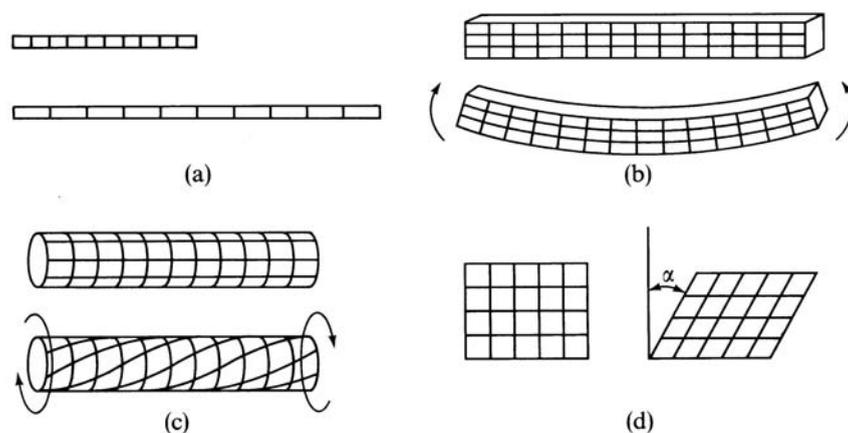


Figura A.4: Modelli di deformazione.

Ad esempio, se $L = 2, L_0 = 1$, allora $\epsilon = 1, \epsilon' = \frac{1}{2}, e = \frac{3}{8}, \mathcal{E} = \frac{3}{2}$. Ma, se $L = 1.01, L_0 = 1.00$, allora le diverse misure coincidono alla seconda cifra decimale; ossia, per allungamenti infinitesimali tutte le varie misure coincidono.

Le strain measures possono essere utilizzate per descrivere deformazioni più complesse, come quelle rappresentate in Figura A.4. Nel caso, ad esempio, (c)(d) si ha una deformazione di tipo shear (taglio) e come misura di deformazione, *shear strain*, può essere preso l'angolo α , o anche $\tan \alpha$, o $\frac{1}{2} \tan \alpha$.

La scelta di una strain measure appropriata è dettata sostanzialmente dall'esistenza di una relazione stress-strain (ossia dell'equazione costitutiva del materiale). Ad esempio, per una molla elastica si possono effettuare esperimenti applicando forze differenti e calcolando il corrispondente allungamento, espresso sotto forma di strain e . Dal grafico: tensile stress σ versus stretch ratio λ , o strain e , si ha il suggerimento di una formula empirica tra σ e e .

Procedendo in questo modo, si è trovato che per diversi tipi di materiale, sottoposti a piccoli ('infinitesimali') allungamenti (uniassiali) vale una relazione del tipo

$$\boxed{\sigma = E e} \quad (\text{A.6})$$

ove E è una costante (indipendente da σ e e , ma che può dipendere dalla posizione e da altre quantità fisiche, quale ad esempio la temperatura), chiamata modulo di Young (*Young's modulus*).

In modo analogo, nel caso di uno shear strain (infinitesimo) si ha

$$\tau = G \tan \alpha \quad (\text{A.7})$$

ove G è detto modulo di rigidità (*modulus of rigidity*).

L'equazione (A.6) (analogamente (A.7)), l'esempio più semplice di equazione costitutiva, è chiamata legge di Hooke (*Hooke's law*); un materiale che 'obbedisce' a tale legge, almeno entro certi limiti di σ , gli *yield stresses*, è detto *Hookean material*.⁸

⁸Robert Hooke (1635–1703) è uno dei primi a introdurre l'idea che lo stress in un corpo è collegato allo strain. Curiosamente, l'idea venne annunciata (1676) sotto forma di anagramma: *ceiimosssttuw*, spiegato poi (1678) come: *Ut tensio sic vis*.

Si tratta, naturalmente, di una ‘astrazione matematica’, in quanto nessun materiale si comporta ‘esattamente’ come previsto dalla legge, ma ritorneremo nel seguito su questo aspetto, con particolare riferimento ai materiali biologici. Ora, vedremo brevemente come estendere le considerazioni precedenti al caso di deformazioni più generali.

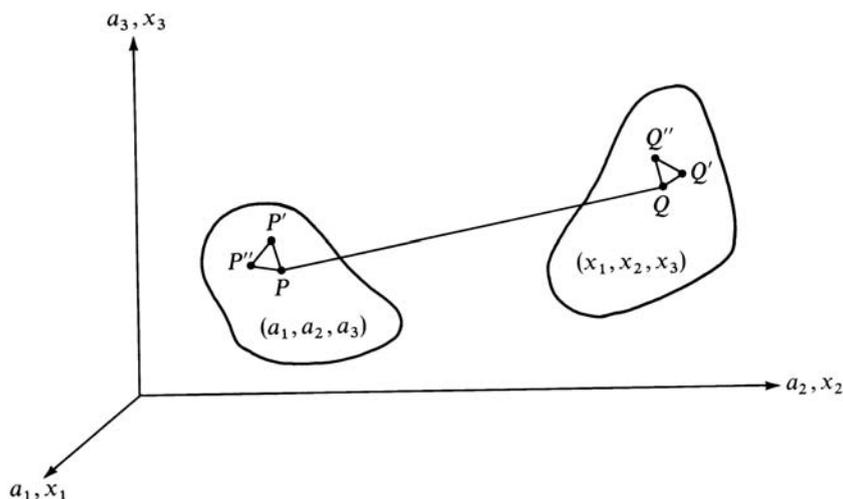


Figura A.5: Deformazione di un corpo.

Descrizione matematica della deformazione

Dato un corpo che occupa uno spazio $S \subset \mathbb{R}^3$, ogni sua particella è individuata da un insieme di coordinate rispetto a un sistema di riferimento cartesiano (cfr. Figura A.5).

Quando il corpo è deformato, ogni particella assume una nuova posizione, descritta da un nuovo insieme di coordinate. Ad esempio, una particella P di coordinate $\mathbf{a} = (a_1, a_2, a_3)$ si muove nella posizione Q di coordinate $\mathbf{x} = (x_1, x_2, x_3)$ quando il corpo si muove e si deforma.

Allora il vettore $\mathbf{u} := \overrightarrow{PQ}$ di componenti

$$u_1 = x_1 - a_1, \quad u_2 = x_2 - a_2, \quad u_3 = x_3 - a_3 \quad (\text{A.8})$$

è chiamato il vettore di spostamento (*displacement vector*) della particella.

Una deformazione può essere descritta dal ‘displacement field’, ossia da una trasformazione (mapping) da \mathbf{a} in \mathbf{x}

$$x_i = x_i(a_1, a_2, a_3), \quad i = 1, 2, 3 \quad (\text{A.9})$$

ove $x_i(\cdot)$ sono funzioni assegnate. Per il seguito, si supporrà che tale trasformazione sia biunivoca, e sufficientemente regolare (in particolare continua, insieme alle derivate prime). L’inversa è indicata nel modo seguente

$$a_i = a_i(x_1, x_2, x_3) \quad (\text{A.10})$$

Per correlare la deformazione con lo stress in ogni punto del corpo, consideriamo un segmento infinitesimo PP' , con P di coordinate (a_1, a_2, a_3) e P' di coordinate $(a_1 + da_1, a_2 + da_2, a_3 + da_3)$. Siano Q e Q' i corrispondenti punti deformati, di coordinate rispettivamente (x_1, x_2, x_3) e $(x_1 + dx_1, x_2 + dx_2, x_3 + dx_3)$. Per la lunghezza ds_0 di PP' e la lunghezza ds di QQ' si ha

$$ds_0^2 = da_1^2 + da_2^2 + da_3^2, \quad ds^2 = dx_1^2 + dx_2^2 + dx_3^2$$

Dalle equazioni (A.9) e (A.10) si ha

$$dx_i = \frac{\partial x_i}{\partial a_j} da_j, \quad da_i = \frac{\partial a_i}{\partial x_j} dx_j$$

con la solita convenzione della sommazione per l'indice ripetuto.

Si ha allora, utilizzando il simbolo di Kronecker $\delta_{ij} = 1$ per $i = j$ e $= 0$ per $i \neq j$

$$ds_0^2 = \delta_{ij} da_i da_j = \delta_{ij} \frac{\partial a_i}{\partial x_l} \frac{\partial a_j}{\partial x_m} dx_l dx_m$$

$$ds^2 = \delta_{ij} dx_i dx_j = \delta_{ij} \frac{\partial x_i}{\partial a_l} \frac{\partial x_j}{\partial a_m} da_l da_m$$

Se ne ricava che la differenza tra i quadrati delle distanze può essere scritta nel seguente modo

$$ds^2 - ds_0^2 = \left(\delta_{\alpha\beta} \frac{\partial x_\alpha}{\partial a_i} \frac{\partial x_\beta}{\partial a_j} - \delta_{ij} \right) da_i da_j$$

o anche

$$ds^2 - ds_0^2 = \left(\delta_{ij} - \delta_{\alpha\beta} \frac{\partial a_\alpha}{\partial x_i} \frac{\partial a_\beta}{\partial x_j} \right) dx_i dx_j$$

In definitiva, definite le seguenti quantità

$$E_{ij} = \frac{1}{2} \left(\delta_{\alpha\beta} \frac{\partial x_\alpha}{\partial a_i} \frac{\partial x_\beta}{\partial a_j} - \delta_{ij} \right) \quad (\text{A.11})$$

$$e_{ij} = \frac{1}{2} \left(\delta_{ij} - \delta_{\alpha\beta} \frac{\partial a_\alpha}{\partial x_i} \frac{\partial a_\beta}{\partial x_j} \right) \quad (\text{A.12})$$

si ha

$$ds^2 - ds_0^2 = 2 E_{ij} da_i da_j \quad (\text{A.13})$$

$$ds^2 - ds_0^2 = 2 e_{ij} dx_i dx_j \quad (\text{A.14})$$

Le quantità E_{ij} (rispettivamente e_{ij}), per le quali si verifica facilmente la proprietà di *simmetria*: $E_{ij} = E_{ji}$ (rispettivamente $e_{ij} = e_{ji}$), definiscono gli *strains tensors*.

Più precisamente, E_{ij} , introdotto da Green e St-Venant, è chiamato *Green's strain tensor*, mentre e_{ij} , introdotto da Cauchy per gli strains infinitesimali e da Almansi e Hamel per strains finiti, è noto come *Almansi's strain tensor*.⁹

Una conseguenza immediata delle equazioni (A.13) e (A.14) è che $ds^2 - ds_0^2 = 0$ implica $E_{ij} = e_{ij} = 0$ e viceversa. Osservando che una deformazione nella quale la lunghezza di ogni elemento lineare rimane immutata è un moto rigido, si ha che *condizione necessaria e sufficiente affinché una deformazione di un corpo sia un moto rigido è che tutte le componenti dello strain tensor E_{ij} o e_{ij} siano nulle in tutto il corpo*.

⁹In analogia con la terminologia utilizzata in idrodinamica, il tensore E_{ij} è anche indicato come *lagrangiano* e e_{ij} come *euleriano*.

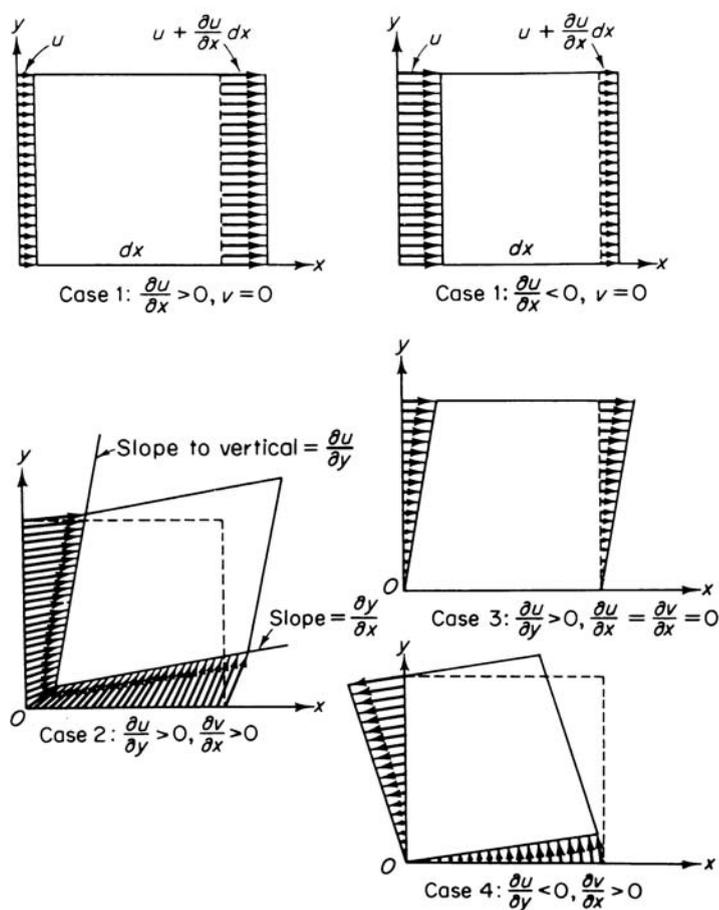


Figura A.6: Gradienti di deformazione e interpretazione delle componenti infinitesimali dello strain.

Se le componenti del displacement u_i (definite in (A.8)) hanno derivate prime ‘piccole’, in modo che i quadrati e i prodotti di tali derivate siano ‘trascurabili’ rispetto ai termini del primo ordine, allora e_{ij} si riducono al *Cauchy’s infinitesimal strain tensor*

$$\epsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_j}{\partial x_i} + \frac{\partial u_i}{\partial x_j} \right) \quad (\text{A.15})$$

Nel caso di displacement infinitesimi, non vi è distinzione tra lagrangian e eulerian strain tensor, in quanto non ha importanza se le derivate del displacement sono calcolate nella posizione di un punto prima o dopo la deformazione.

Per un approfondimento del significato geometrico delle singole componenti dello strain rinviamo a [430]. In Figura A.6 sono illustrati alcuni casi; nelle notazioni, le terne (u_1, u_2, u_3) , (x_1, x_2, x_3) sono sostituite rispettivamente da (u, v, w) e (x, y, z) .¹⁰

¹⁰In alcuni libri di ingegneria meccanica gli shear strains sono definiti come due volte quelli in (A.15). La definizione data nel testo è matematicamente più conveniente in quanto in tale modo si definisce un tensore.

A.1.3 Strain rate

Nello studio del flusso dei fluidi si è interessati al campo di velocità (velocity field), ossia alla velocità di ogni particella nel corpo del fluido, e alla velocità di deformazione (strain rate). Introdotto un sistema di riferimento (xyz) , il campo di flusso (field of flow) è descritto dal campo vettoriale di velocità (velocity vector field) $\mathbf{v}(x, y, z)$, che definisce la velocità in ogni punto (x, y, z) . In termini di componenti, il campo di velocità è espresso dalle funzioni

$$u(x, y, z) \quad v(x, y, z) \quad w(x, y, z)$$

o, utilizzando la notazione con gli indici, dalle funzioni $v_i(x_1, x_2, x_3)$.

Per un flusso continuo, le funzioni $v_i(x_1, x_2, x_3)$ sono supposte continue e differenziabili. Per studiare la relazione della velocità in due punti ‘vicini’, siano P e P' due punti collocati istantaneamente in x_i e, rispettivamente, in $x_i + dx_i$. La differenza nelle velocità in tali punti è data da

$$dv_i = \frac{\partial v_i}{\partial x_j} dx_j \quad (\text{A.16})$$

con la solita convenzione sulla sommazione degli indici, e con le derivate parziali calcolate nella particella P . Osservando ora che

$$\frac{\partial v_i}{\partial x_j} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) - \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_j}{\partial x_i} - \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \right)$$

e posto

$$V_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) \quad (\text{A.17})$$

$$\Omega_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_j}{\partial x_i} - \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \right) \quad (\text{A.18})$$

l'equazione (A.16) diventa

$$dv_i = V_{ij} dx_j - \Omega_{ij} dx_j \quad (\text{A.19})$$

Si ha evidentemente $V_{ij} = V_{ji}$ e $\Omega_{ij} = -\Omega_{ji}$.

Le componenti V_{ij} definiscono il tensore *strain rate* (o *rate-of-deformation*), mentre le Ω_{ij} definiscono il tensore *spin* (o *vorticity*).

A.1.4 Equazioni costitutive

Le proprietà dei materiali sono specificate dalle equazioni costitutive, che sono delle relazioni matematiche tra stress e strain. In questo paragrafo esamineremo tre esempi di tali relazioni, che forniscono una buona descrizione delle proprietà meccaniche di diversi tipi di materiale: il *fluido non viscoso*, il *fluido viscoso Newtoniano* e il *solido perfettamente elastico*.

Vale la pena sottolineare che si tratta di relazioni ‘idealizzate’ e che i materiali ‘reali’ possono differire sensibilmente da tali leggi idealizzate. Quando, come per la maggior parte dei materiali biologici, le differenze sono ‘grandi’, si parla di ‘gas reali’, di ‘fluidi viscosi non-Newtoniani’, di solidi viscoelastici, plastici. Esempi di tali materiali sono considerati nel Capitolo 2.¹¹

¹¹Nonviscous fluids, Newtonian fluids, and Hookean elastic solids are abstractions. No real material is known

Fluido non viscoso

Un fluido non viscoso (*nonviscous fluid*) è un fluido per il quale lo stress tensor è della forma

$$\sigma_{ij} = -p\delta_{ij} \quad (\text{A.20})$$

ove δ_{ij} è il simbolo di Kronecker e p è uno scalare chiamato pressione (*pressure*).¹²

La pressione p in un gas ideale (*ideal gas*) è legata alla densità ρ e alla temperatura T dall'equazione di stato (*equation of state*)

$$\frac{p}{\rho} = RT \quad (\text{A.21})$$

ove R è *gas constant*. Per un gas 'reale' o un liquido, è spesso possibile (a partire da dati sperimentali) ottenere una equazione di stato

$$f(p, \rho, T) = 0$$

con una funzione f opportuna.

Nel caso di un fluido incomprimibile (*incompressible fluid*) l'equazione di stato si riduce a

$$\rho = \text{costante}$$

e la pressione p è una variabile arbitraria, determinata solamente dall'equazione di moto e dalle condizioni ai limiti.

Fluido viscoso Newtoniano

Un *Newtonian viscous fluid* è un fluido per il quale lo shear stress è linearmente proporzionale alla velocità di deformazione (strain rate). Per un fluido Newtoniano la relazione stress-strain è specificata dall'equazione

$$\sigma_{ij} = -p\delta_{ij} + \mathcal{D}_{ijkl}V_{kl} \quad (\text{A.22})$$

ove σ_{ij} è lo stress tensor, V_{kl} è lo strain rate tensor, \mathcal{D}_{ijkl} è un tensore dei coefficienti di viscosità del fluido, e p la pressione statica (*static pressure*). Il termine $-p\delta_{ij}$ rappresenta lo stato di stress in un fluido at rest (quando $V_{kl} = 0$). Si assume che la static pressure dipenda dalla

to behave exactly as one of these, although in limited ranges of temperature, stress, and strain, some material may follow one of these law accurately. They are the simplest law we can devise to relate the stress and strain. They are not expected to be exhaustive.

Almost any real material has a more complex behavior than these simple laws describe. Among fluids, blood is Non-Newtonian. Household paints and varnish, wet clay and mud, and most colloidal solutions are non-Newtonian. For solids, most structural material are, fortunately, Hookean in the useful range of stresses and strains; but beyond certain limits, Hooke's law no longer applies. For example, virtually every known solid material can be broken (fractured) one way or another, under sufficiently large stresses or strains; but to break is to disobey Hooke's law. Few biological tissues obey Hooke's law ([431]).

¹²*Air and water can be treated as nonviscous in many problems. For example, in the problems of tides around the earth, waves in the ocean, flight of an airplane, flow in a jet, combustion in an automobile engine, etc., excellent results can be obtained by ignoring the viscosity of the media and treating it as a nonviscous fluid. On the other hand, there are important problems in which the viscosity of the media, though small, must not be neglected. Such are the problems of determining the drag force acting on an airplane, whether a flow is turbulent or laminar, the heating of a reentry spacecraft, the cooling of an automobile engine, etc. ([430]).*

densità e dalla temperatura del fluido secondo una opportuna equazione di stato. Per fluidi Newtoniani si assume che gli elementi del tensore \mathcal{D}_{ijkl} possano dipendere dalla temperatura ma non dallo stress o dalla rate of deformation. Il tensore \mathcal{D}_{ijkl} , di rango 4, ha $3^4 = 81$ elementi, non tutti dei quali indipendenti. In particolare, quando il materiale è isotropo la struttura del tensore è notevolmente semplificata (per uno studio più generale si veda, ad esempio, [430]).

In effetti, se il fluido è isotropo, ossia il tensore \mathcal{D}_{ijkl} ha la stessa matrice di componenti in un qualsiasi sistema di coordinate cartesiane ortogonali, allora \mathcal{D}_{ijkl} può essere espresso in termini di due costanti indipendenti λ e μ

$$\mathcal{D}_{ijkl} = \lambda \delta_{ij} \delta_{kl} + \mu (\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk})$$

da cui

$$\sigma_{ij} = -p \delta_{ij} + \lambda V_{kk} \delta_{ij} + 2 \mu V_{ij} \quad (\text{A.23})$$

nella quale, in base alla solita convenzione sugli indici ripetuti, $V_{kk} = V_{11} + V_{22} + V_{33}$.

Dalla (A.23) si ha

$$\sigma_{kk} = -3p + (3\lambda + 2\mu) V_{kk}$$

dalla quale si ricava che, nell'ipotesi che lo stress normale medio $\frac{1}{3}\sigma_{kk}$ sia indipendente dalla rate di dilatazione V_{kk} , si deve avere $3\lambda + 2\mu = 0$. In definitiva, l'equazione costitutiva diventa

$$\sigma_{ij} = -p \delta_{ij} + 2 \mu V_{ij} - \frac{2}{3} \mu V_{kk} \delta_{ij} \quad (\text{A.24})$$

Tale formulazione è dovuta a G. Stokes (1819–1903) ed un fluido che è descritto dall'equazione (A.24) è chiamato uno *Stokes fluid*; la sua proprietà dipende dalla sola costante μ , chiamata coefficiente di viscosità (*coefficient of viscosity*). Il rapporto $\nu = \mu/\rho$ è chiamato *kinematic viscosity*.

Se un fluido è incomprimibile, allora $V_{kk} = 0$ e si ha l'equazione costitutiva per un *incompressible viscous fluid*

$$\sigma_{ij} = -p \delta_{ij} + 2 \mu V_{ij} \quad (\text{A.25})$$

che per $\mu = 0$ si riduce all'equazione costitutiva di un fluido non viscoso.

Il concetto di *viscosity* in un fluido è stato introdotto da Newton nel caso più semplice di un shear flow con gradiente di velocità uniforme, come schematizzato in Figura A.7.

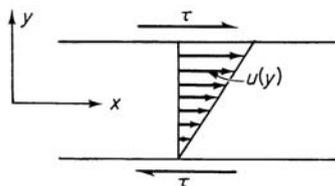


Figura A.7: Concetto Newtoniano della viscosità.

Più precisamente, Newton propone la relazione

$$\tau = \mu \frac{du}{dy}$$

per lo shear stress τ , con μ coefficiente di viscosità. Per una interessante interpretazione del coefficiente di viscosità data da Maxwell attraverso la cinetica dei gas, si veda ad esempio [430].

Dal momento che lo stress è una forza per unità di area, la dimensione di μ è $[\text{ML}^{-1}\text{T}^{-1}]$. Nel sistema centimetro-grammo-secondo, nel quale l'unità della forza è il dyne, l'unità di μ è chiamata un *poise* (P, in onore di Poiseuille¹³). Nel sistema SI, l'unità di viscosità è newton secondo/metro² (N s/m^2 ; 1 poise = 10 N s/m^2).¹⁴

Terminiamo, ricordando che un fluido per il quale gli effetti di viscosità non sono adeguatamente rappresentati dalla legge (A.22) è considerato un fluido *non-Newtoniano*. Ad esempio, è un fluido non-Newtoniano un fluido per il quale i coefficienti di viscosità dipendono da V_{ij} . Per tale motivo, il *sangue*, e altri materiali biologici, sono fluidi non-Newtoniani.¹⁵

Solidi elastici di tipo Hooke

Un *Hookean elastic solid* è un solido che può essere descritto 'adeguatamente' dalla legge di Hooke: *stress tensor linearly proportional to the strain tensor*, ossia

$$\sigma_{ij} = C_{ijkl} e_{kl} \quad (\text{A.26})$$

ove σ_{ij} è lo stress tensor, e_{kl} lo strain tensor, e C_{ijkl} è un tensore, le cui componenti, dette costanti di elasticità (*elastic constants*, o *moduli*), sono supposte indipendenti dallo stress e dallo strain.

Una grande riduzione nel numero delle costanti elastiche si ha nell'ipotesi che il materiale sia isotropo (*isotropic*), ossia quando le proprietà elastiche sono identiche in tutte le direzioni più precisamente, quando la matrice C_{ijkl} ha gli stessi valori numerici indipendentemente dall'orientamento del sistema di coordinate). In questo caso per caratterizzare il materiale sono sufficienti due costanti

$$\sigma_{ij} = \lambda e_{\alpha\alpha} + 2G e_{ij} \quad (\text{A.27})$$

ove, con la solita convenzione $\sigma_{\alpha\alpha} = e_{11} + e_{22} + e_{33}$. Le costanti λ e G sono chiamate le *Lamé constants* (G. Lamé, 1795–1870); la costante G è comunemente identificata come lo *shear modulus*.

Dalla (A.27) si può ricavare e_{ij} in funzione di σ_{ij} ; la formula risolutiva viene comunemente scritta nella seguente forma

$$e_{ij} = \frac{1 + \nu}{E} \sigma_{ij} - \frac{\nu}{E} \sigma_{kk} \delta_{ij} \quad (\text{A.28})$$

¹³Jean Louis Poiseuille (1779–1869), medico e fisico francese. Sono importanti le sue ricerche sperimentali sulla circolazione del sangue.

¹⁴Come esemplificazione, ricordiamo che per l'aria e l'acqua alla pressione atmosferica e 20°C, la viscosità è rispettivamente 1.8×10^{-4} poise e 0.01005 poise. Alla stessa temperatura la viscosità della glicerina è circa 8.7 poises. Nei liquidi μ diminuisce rapidamente all'aumentare della temperatura, mentre nei gas μ aumenta con la temperatura. Ad esempio, per l'aria a 100°C si ha $\mu = 2.175 \times 10^{-4}$ e nell'acqua a 0°C si ha $\mu = 0.01792$. Per convenzione, il valore della viscosità 10^{15} è utilizzato per 'separare' i fluidi dai solidi: un materiale con viscosità minore di tale valore è considerato un *fluido*, mentre se ha un valore maggiore è chiamato un *solido*.

¹⁵*Newton's law of viscosity describes the behavior of water very well, but there are many other fluids that behave differently. Read the advertisements of some paints: 'No drip (will not flow on the brush), spreads easily (little resistance to flow), leaves no brush marks (flows to smooth off the surface)'. These desirable features for household paints are not Newtonian. Most paints, enamels, and varnishes, are non-Newtonian. Most polymer solutions are non-Newtonian. ... The viscosity of the blood depends on the strain rate. ... The world of non-Newtonian fluids is so much larger than that of the Newtonian fluids that the landscape is yet largely unexplored* ([430]).

ove E è chiamato *Young's modulus* (Thomas Young, 1807) e ν *Poisson's ratio*. Le varie costanti

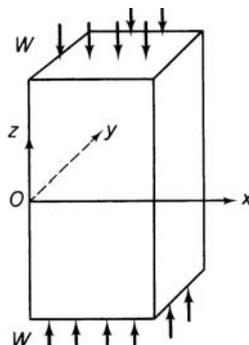


Figura A.8: Stress in un blocco.

sono legate tra loro dalle seguenti relazioni¹⁶

$$\frac{G}{\lambda + G} = 1 - 2\nu, \quad \frac{\lambda}{\lambda + 2G} = \frac{\nu}{1 - \nu}$$

Come illustrazione, si consideri il materiale rappresentato in Figura A.8. Quando il blocco di materiale è compresso nella direzione z , il corrispondente strain è dato da

$$e_{zz} = \frac{1}{E} \sigma_{zz}$$

mentre le deformazioni laterali sono descritte dalle equazioni

$$e_{xx} = -\frac{\nu}{E} \sigma_{zz}, \quad e_{yy} = -\frac{\nu}{E} \sigma_{zz}$$

A.1.5 Effetto della temperatura

Nei paragrafi precedenti le equazioni costitutive sono state stabilite ad una temperatura assegnata. La viscosità di un fluido comunque varia con la temperatura (cfr. Nota 14) come pure il modulo di elasticità di un solido. In altre parole, \mathcal{D}_{ijkl} nell'equazione (A.22) e C_{ijkl} nell'equazione (A.26) sono funzioni della temperatura e sono determinati mediante esperimenti isotermici (con temperatura mantenuta costante ed uniforme).

Ne segue che tali leggi possono essere utilizzate soltanto per processi isotermici. Esse possono essere generalizzate, per tenere conto dei cambiamenti di temperatura, in varie forme. Ad esempio, per un corpo elastico, la legge di Hooke è modificata nella *Duhamel-Neumann form*. Se C_{ijkl} sono le costanti elastiche misurate ad una temperatura uniforme costante T_0 , allora se la temperatura cambia a T , si pone

$$\sigma_{ij} = C_{ijkl} e_{kl} - \beta_{ij} (T - T_0)$$

¹⁶Se $\nu = \frac{1}{4}$, allora $\lambda = G$ e le equazioni dell'elasticità si semplificano considerevolmente. Tale valore, suggerito da Poisson nel 1829 sulla base di argomentazioni, rivela successivamente insostenibili, è comunque utilizzato in pratica, in particolare in geofisica nello studio di problemi complicati di propagazione delle onde. Un altro valore 'interessante' è $\nu = \frac{1}{2}$ per il quale si ha $G = E/3$, $1/K = 0$ e $e_{\alpha\alpha} = 0$. Pertanto, per piccole deformazioni, un materiale con Poisson's ratio $\frac{1}{2}$ è incomprimibile. Dal momento che sperimentalmente si ha che la compressione idrostatica riduce il volume, $\nu = \frac{1}{2}$ è un limite superiore del Poisson' ratio.

ove β_{ij} è un tensore simmetrico misurato a strains nulli. Per un corpo isotropo, β_{ij} è un tensore isotropo e quindi del tipo $\beta \delta_{ij}$. In definitiva, per un solido di Hooke isotropo si ha

$$\sigma_{ij} = \lambda e_{kk} \delta_{ij} + 2G e_{ij} - \beta, (T - T_0) \delta_{ij}$$

ove λ, G sono costanti di Lamé misurate a temperatura costante. L'inversa può essere scritta nella forma

$$e_{ij} = \frac{1 + \nu}{E} \sigma_{ij} - \frac{\nu}{E} \sigma_{kk} \delta_{ij} + \alpha (T - T_0) \delta_{ij}$$

ove α è detta *coefficient of linear expansion*.

A.1.6 Viscoelasticità

Quando un corpo è 'suddenly strained' e successivamente lo strain è mantenuto costante, i corrispondenti stresses indotti nel corpo possono decrescere con il tempo. Tale fenomeno è chiamato *stress relaxation*, o semplicemente *relaxation*.

Analogamente, se il corpo è 'suddenly stressed' e successivamente lo stress è mantenuto costante, il corpo può continuare a deformarsi, e il fenomeno è chiamato *creep*.

Se il corpo è assoggettato a un loading ciclico, la relazione stress-strain nel processo di loading è usualmente differente da quella che si verifica nel processo unloading. Tale fenomeno è chiamato isteresi (*hysteresis*).

Le caratteristiche ora evidenziate, di hysteresis, relaxation e creep si trovano verificate per diversi materiali (in pratica, per tutti i materiali biologici) e complessivamente vengono indicate come proprietà di viscoelasticità (*viscoelasticity*). Si tratta di un fenomeno importante, in quanto la viscoelasticità è la principale causa di dissipazione dell'energia.¹⁷

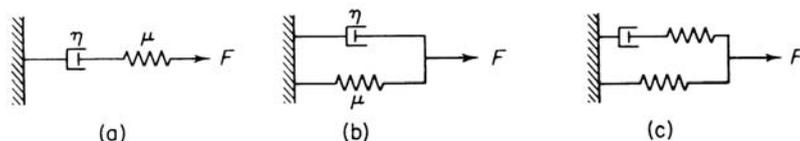


Figura A.9: Modelli di viscoelasticità lineare: (a) Maxwell, (b) Voigt, (c) standard linear solid (Kelvin).

La discussione del comportamento viscoelastico dei materiali può essere semplificata dall'utilizzo di modelli fenomenologici, di tipo meccanico. La Figura A.9 ne riporta tre tra i più comuni: il *Maxwell model*, il *Voigt model*¹⁸, e il *Kelvin model* (noto anche come *standard linear solid*), tutti composti da una combinazione di molle lineari con costante elastica μ e di ammortizzatori (dashpots) con coefficiente di viscosità η . Si suppone che una molla (*linear*

¹⁷Maxwell (1831–1879) considered viscoelasticity of metals when he designed instruments to measure the viscosity of gases. Lord Kelvin (William Thomson, 1824–1907) studied the damping characteristics of metal wires and rubber rods in torsional oscillations in connection with his effort to formulate the laws of thermodynamics. Zerner, Kê, and other solid-state physicists study viscoelasticity to determine the characteristic frequencies associated with various relaxation mechanisms, thus deducing the nature of the crystal grain boundaries, thermal currents, flow of interstitial atoms, vacancies, dislocations, etc. Rocket engineers study viscoelasticity to predict the behavior of solid propellants, including such problems as time-dependent deformation of the propellant grain, stressing under dynamic loading, performance at high temperature, generation of heat in vibrational environment, etc.. [430].

¹⁸Woldemar Voigt (1850–1919), noto in particolare per le ricerche in cristallografia.

spring) produca istantaneamente una deformazione proporzionale al carico (load), mentre un *dashpot* produca una velocità proporzionale al load ad ogni istante.

Allora, se $F(t)$ è la forza che agisce, rispettivamente sulla molla e sul dashpot, al tempo t e $u(t)$ è la corrispondente estensione, nell'ipotesi di sufficiente regolarità per F e u , si ha

$$F(t) = \mu u(t), \quad F(t) = \eta \dot{u}(t)$$

ove $\dot{u} = du/dt$.

Nel *Maxwell model* la forza, la stessa in ogni punto dalla spring al dashpot, produce un displacement F/μ nella spring e una velocità F/η nel dashpot. Per la velocità totale si ha quindi

$$\dot{u}(t) = \frac{\dot{F}(t)}{\mu} + \frac{F(t)}{\eta} \quad (\text{Maxwell model}) \quad (\text{A.29})$$

Inoltre, se la forza è applicata istantaneamente al tempo $t = 0$, la molla si deforma istantaneamente in $u(0) = F(0)/\mu$, mentre lo spostamento iniziale del dashpot è nullo. Si ha pertanto

$$u(0) = \frac{F(0)}{\mu} \quad (\text{A.30})$$

L'equazione differenziale (A.29) e la condizione iniziale (A.30) costituiscono un problema a valori iniziali per un'equazione differenziale ordinaria, che rappresenta matematicamente il comportamento viscoelastico del materiale.

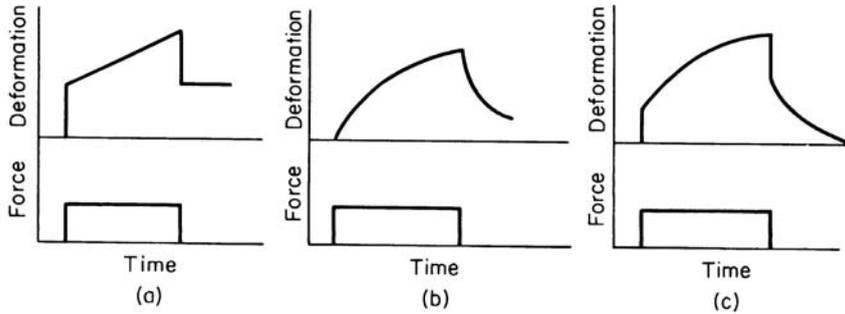


Figura A.10: Creep functions corrispondenti a variazioni istantanee della forza.

In maniera analoga (i dettagli sono lasciati come esercizio), si ha per gli altri due arrangiamenti

- *Voight model*

$$F(t) = \mu u(t) + \eta \dot{u}, \quad u(0) = 0 \quad (\text{A.31})$$

- *Standard linear model*

$$F(t) + \tau_\epsilon \dot{F} = E_R (u + \tau_\sigma \dot{u}), \quad \tau_\epsilon F(0) = E_R \tau_\sigma u(0) \quad (\text{A.32})$$

ove τ_ϵ e τ_σ sono costanti, chiamate rispettivamente *relaxation time for constant strain* e *relaxation time for constant stress*.

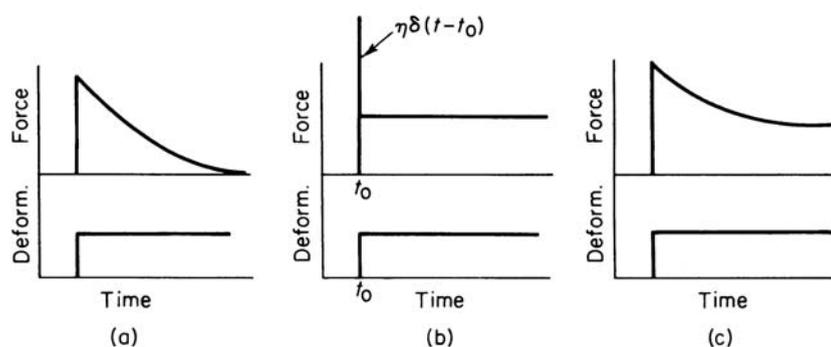


Figura A.11: Relaxation functions corrispondenti a variazioni istantanee della deformazione. Con $\delta(t - t_0)$ si è indicata la distribuzione di Dirac nel punto t_0 .

Le Figure A.10 e A.11 illustrano le soluzioni dei problemi a valori iniziali (A.30)–(A.32) in corrispondenza a variazioni istantanee (al tempo $t = 0$), rispettivamente della forza e della deformazione. Per il modello di Maxwell l'applicazione istantanea di un load induce un immediato allungamento della molla, seguito dal creep del dashpot. D'altra parte, un'istantanea deformazione produce un'immediata reazione della molla, seguita da stress relaxation secondo una legge esponenziale. Il fattore η/μ , con la dimensione di tempo, può essere considerato il *relaxation time*, in quanto caratterizza la velocità di decadimento della forza.

Per il modello di Voigt l'applicazione istantanea della forza non produce un'immediata deformazione, in quanto il dashpot, in parallelo con la molla, non si muove istantaneamente. Analoghe interpretazioni si hanno per il modello standard linear solid.

Come si vede, i vari modelli forniscono una differente descrizione del comportamento viscoelastico del materiale. Modelli più generali possono essere costruiti aggiungendo più elementi allo schema meccanico. La scelta di un particolare modello viene, naturalmente, fatta sulla base di opportuni *dati sperimentali*. Per una discussione sulla varie modalità per ottenere i dati sperimentali, sui criteri di scelta del modello e sui metodi di testing dei materiali biologici, rinviamo ad esempio a [742], [431].¹⁹

La formulazione più generale, nell'ipotesi di linearità tra causa ed effetto è dovuta a Boltzmann (1844-1906). Nel caso unidimensionale, si può considerare una semplice barra soggetta ad una forza $F(t)$ e a un allungamento $u(t)$. L'allungamento $u(t)$ è causato dalla storia totale del loading fino al tempo t . Se $F(t)$ è una funzione continua e differenziabile, allora in un intervallo infinitesimo $d\tau$ al tempo τ l'incremento di loading è $(dF/d\tau)d\tau$. Tale incremento rimane attivo sulla barra e contribuisce ad un elemento $du(t)$ all'allungamento al tempo t , con una costante di proporzionalità c dipendente dall'intervallo di tempo $t - \tau$. Si ha quindi

$$du(t) = c(t - \tau) \frac{dF(\tau)}{d\tau} d\tau$$

¹⁹It is important to test the materials to determine how closely their mechanical behavior can be represented by simplified constitutive equations. Testing the mechanical properties of biological materials does not differ in principle from testing industrial materials, except possibly in three aspects: (1) it is seldom possible to get large samples of biological materials; (2) strict attention must be given to keep the samples viable and in condition as close as possible to that in vivo; and finally (3), many materials are nonhomogeneous. These special features usually call for special testing methods and equipment ([431]).

e assumendo l'origine del tempo all'inizio del moto e del carico, si ha

$$u(t) = \int_0^t c(t - \tau) \frac{dF(\tau)}{d\tau} d\tau$$

Ragionando in maniera analoga, si ha

$$F(t) = \int_0^t k(t - \tau) \frac{du(\tau)}{d\tau} d\tau$$

Le funzioni $c(t - \tau)$ e $k(t - \tau)$ sono, rispettivamente, la *creep* e la *relaxation function*.

I precedenti modelli sono esempi particolari della formulazione di Boltzmann.

Nel caso di 'piccole' deformazioni, ossia con displacements, strains, velocità infinitesime, le equazioni precedenti possono essere generalizzate al caso di solidi viscoelastici mediante la seguente equazione tensoriale

$$\sigma_{ij}(\mathbf{x}, t) = \int_{-\infty}^t G_{ijkl}(\mathbf{x}, t - \tau) \frac{\partial e_{kl}}{\partial \tau}(\mathbf{x}, t) d\tau \quad (\text{A.33})$$

e la sua inversa

$$e_{ij}(\mathbf{x}, t) = \int_{-\infty}^t J_{ijkl}(\mathbf{x}, t - \tau) \frac{\partial \sigma_{kl}}{\partial \tau}(\mathbf{x}, t) d\tau$$

ove G_{ijkl} è chiamata *tensorial relaxation function* e J_{ijkl} la *tensorial creep function*. Nel caso in cui il moto inizia al tempo $t = 0$ e $\sigma_{ij} = e_{ij} = 0$ per $t < 0$, l'equazione (A.33) si riduce alla seguente

$$\sigma_{ij}(\mathbf{x}, t) = e_{kl}(\mathbf{x}, 0+) G_{ijkl}(\mathbf{x}, t) + \int_0^t G_{ijkl}(\mathbf{x}, t - \tau) \frac{\partial e_{kl}}{\partial \tau}(\mathbf{x}, t) d\tau \quad (\text{A.34})$$

ove $e_{kl}(\mathbf{x}, 0+)$, il limite (a destra) di $e_{kl}(\mathbf{x}, t)$ per $t \rightarrow 0$, fornisce l'effetto della variazione iniziale.

A.1.7 Elasticità non lineare

La gomma (rubber), uno dei materiali più qualificati per essere ritenuti 'elastici', non può essere descritto adeguatamente dalla legge di Hooke. Il motivo è che la gomma è un materiale in grado di sopportare 'large deformations', mentre la legge di Hooke è una legge basata su un'analisi del primo ordine ('small deformations'). Le relazioni stress-strain per 'large deformations' sono, in generale di tipo non lineare.

Rinviando ad esempio a [428] per una discussione più adeguata della 'finite-strain analysis', introdurremo l'argomento attraverso un esempio tratto dalla biologia.

I materiali biologici 'soft' si comportano, in qualche modo, come la gomma (elasticità non lineare) ed inoltre le loro deformazioni dipendono, in generale, dalla 'stress-history'. In effetti, i materiali biologici (di tipo solido) hanno, in generale, una struttura complessa: a più fasi, non omogenei, anisotropi.²⁰

²⁰ A look at any text on anatomy or histology gives the impression that living tissues are so complex that one may question whether the concept of continuum is applicable. However, the matter really depends on the characteristic scale of length in each problem. If the characteristic length is such that a large number of molecules or cells are enclosed in the smallest dimension concerned, then only the average property of the aggregate needs to be considered. For example, if one is concerned with the propagation of long waves in an artery, the artery may be treated as a tube of orthotropic material in the same way that we ignore the individual crystals of metals in structural design and the individual molecules in aerodynamics ([430]).

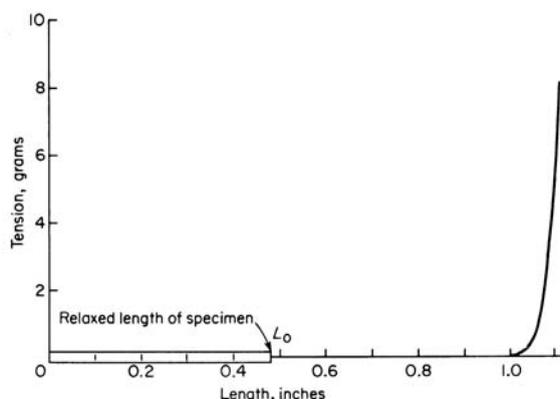


Figura A.12: Relazione lunghezza/tensione ottenuta sperimentalmente su un campione di mesentere.

Come esempio consideriamo un tipico tessuto connettivo in un animale: il mesentere del coniglio, una sottile membrana che connette gli intestini. Si tratta di un tessuto quasi trasparente (ad occhio nudo), con spessore ‘uniforme’ (di circa 6×10^{-3} cm nel coniglio) e molto utilizzato in ambito sperimentale²¹.

La Figura A.12 rappresenta i risultati ottenuti sperimentalmente per la relazione lunghezza/tensione.

Se T indica il ‘Lagrangian stress’ (ottenuto dividendo la forza per l’area della sezione di partenza del campione nel ‘relaxed state’) e λ è lo ‘stretch ratio’ (rapporto tra la lunghezza deformata e la lunghezza ‘relaxed’), si può vedere che i dati sperimentali ‘possono essere descritti’ adeguatamente da una relazione della seguente forma

$$T + \beta = \beta e^{a(\lambda-1)}$$

con β e a parametri da fittare.

In realtà, si è verificato che molti altri tipi di materiali biologici ‘soft’, come la pelle, i muscoli, ecc. hanno un comportamento analogo.²²

A.1.8 Altri tipi di materiali

I tipi di materiale considerati in precedenza sono solo alcuni esempi importanti, che non esauriscono certamente la grande varietà di materiali esistenti (*martensite* e *shape-memory materials*, *granular materials*, *magnetic materials*, *superconducting materials*, *liquid crystals*, *colloidal suspensions*, *composite materials*, *functionally gradient materials*,...²³).

²¹because its two-dimensional array of small blood vessels is ideal for observation and experimentation. To obtain the gross mechanical property, a strip of uniform width was cut from the mesentery, tied at both ends with fine silk, and tested in simple tension while immersed in a saline solution ([430]).

²²Thus, it appears that the exponential type of material is natural in the biological world ([430]).

²³**Martensite** transformations are phase transformations that produce a change of shape and a change of crystal symmetry. **Shape-memory materials** are materials that are extremely malleable in the martensite phase below a transformation temperature, but that return to a “remembered” original shape when heated above the transformation temperature. **Magnetic materials** offer promising opportunities for interactions among materials scientists, applied physicists, and mathematical scientists. Important issues include the prediction of complex domain structures, the sizes and shapes of hysteresis loops, the quantitative effects of defects, and understanding the fascinating properties of thin-film and

Rinviando per una più ampia panoramica ad esempio a [431], [430], [346], [775], [link 124](#), segnaliamo due categorie di materiali importanti nell'ambito biologico: i materiali visco-plastici (*visco-plastic*, o *Bingham plastic*) e i materiali tissotropici (*thixotropic*).

materiali visco-plastici Un materiale che segue la legge di viscosità di Newton deve 'fluire' se soggetto al più piccolo shear stress (più precisamente, in corrispondenza ad una 'stress deviation' diversa dalla zero). Materiali, quali 'sour dough', 'paste', 'moulding clay', etc., non seguono tale regola. Bingham, a cui si deve anche l'introduzione della parola 'reologia' per descrivere la scienza del flusso ($\rho\epsilon\sigma$, fluire), ha formulato una 'legge' per una classe di materiali noti come visco-plastici, alla quale sembra appartenere, ad esempio la 'sour dough'. Un materiale visco-plastico è allora spesso chiamato anche *Bingham plastic*.

Un materiale visco-plastico può sopportare stress con 'nonvanishing stress deviator' quando si trova in uno stato di riposo ('state of rest'). Consideriamo dapprima un corpo soggetto ad un 'simple shear', ossia uno stato nel quale tutte le componenti del tensore degli stress e la strain rate si annullano, eccetto $\sigma_{12} = \sigma_{21} = \tau$ e $V_{12} = V_{21} = \dot{\epsilon}$. Fino a che il valore assoluto dello shearing stress τ è più piccolo di una certa costante K , chiamata lo *yield stress*, il materiale rimane rigido, in maniera che $\dot{\epsilon} = 0$. Non appena, comunque, $|\tau|$ supera K il materiale fluisce, con una strain rate $\dot{\epsilon}$ dello stesso segno di τ ed un valore assoluto proporzionale a $|\tau| - K$. Si ha allora

$$2\mu\dot{\epsilon} = \begin{cases} 0 & \text{if } |\tau| < K \\ \left(1 - \frac{K}{|\tau|}\right) \tau & \text{if } |\tau| > K \end{cases}$$

ove μ è un coefficiente di viscosità. Tale formulazione può essere scritta in maniera leggermente differente introducendo la *yield function* F definita nel modo seguente

$$F = 1 - \frac{K}{|\tau|}$$

Allora un materiale visco-plastico in uno stato di 'simple shear' è definito da Bingham attraverso le relazioni

$$2\mu\dot{\epsilon} = \begin{cases} 0 & \text{if } F < 0 \\ F\tau & \text{if } F \geq 0 \end{cases} \quad (\text{A.35})$$

*nanocomposite magnetic materials. The modeling of both the macroscopic and microscopic properties of **superconducting materials** and of the processes for preparing them provides important scientific opportunities for the mathematics community. **Liquid crystals** are "meso-phase" or "meso-states" of matter intermediate between ordered crystals and disordered liquids. On a continuum scale, the material is anisotropic with sufficient disorder in at least one spatial direction to permit flow but with a high degree of order in at least one other direction. **Composite materials** are interesting precisely because their overall properties are not just a simple average of the properties of the components. **Functionally gradient materials** (FGMs) are nano-composite, alloys, and intermetallics that are macroscopically homogeneous but have continuously varying (rather than constant) microstructure with special thermomechanical properties. FGMs were conceived as "smart" or "intelligent" improvements over layered materials capable of enduring the steep temperature gradients ([775]). **Granular materials** (sand, rocks, coal, powders, agricultural grains, pharmaceutical,...) are very simple: they are "large conglomerations of discrete macroscopic particles". If they are non-cohesive, then the forces between them are essentially only repulsive so that the shape of the material is determined by external boundaries and gravity. Yet despite this seeming simplicity, granular materials "behave differently from any of the other standard and familiar forms of matter": solids, liquids or gases, and should therefore be considered an "additional state of matter in its own right". At the root of this unique status are three important aspects: the existence of static friction, the fact that temperature is effectively zero and, for moving grains, the inelastic nature of their collisions ([link 125](#), [604]).*

La definizione può essere generalizzata (Hohensemser e Prager) al caso di stati di stress arbitrari nel seguente modo

$$2\mu V_{ij} = \begin{cases} 0 & \text{if } F < 0 \\ F \sigma'_{ij} & \text{if } F \geq 0 \end{cases} \quad (\text{A.36})$$

ove $F = 1 - K/\sqrt{J_2}$, μ è un coefficiente di viscosità, V_{ij} è lo strain-rate tensor, σ'_{ij} è lo stress-deviator tensor ($= \sigma_{ij} - \frac{1}{3}\sigma_{\alpha\alpha}\delta_{ij}$), K è lo yield stress, e

$$J_2 = \frac{1}{6} [(\sigma_{11} - \sigma_{22})^2 + (\sigma_{22} - \sigma_{33})^2 + (\sigma_{33} - \sigma_{11})^2] + \sigma_{12}^2 + \sigma_{23}^2 + \sigma_{31}^2$$

è il 'second invariant of the stress deviator'.

In base alla definizione (A.36) la 'rate of deformation tensor' in un materiale visco-plastico è un 'deviator', ossia il materiale è incomprimibile. Quando la yield function è negativa, il materiale è rigido. Il flusso avviene quando la yield function ha un valore positivo. Lo stato di stress per il quale $F = 0$ forma lo *yield limit* al quale il flusso visco-plastico incomincia e finisce, in dipendenza dal senso con il quale lo yield limit è attraversato.

Naturalmente, l'equazione di Bingham (A.35) può essere generalizzata in diversi altri modi. In particolare, può essere introdotta la possibilità che il materiale sia supposto comprimibile.

Come illustrato in Figura A.13, un materiale visco-plastico è un fluido non-Newtoniano.

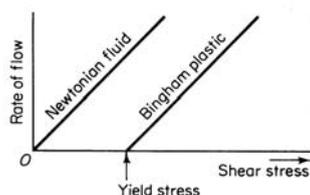


Figura A.13: Relazione tra flow rate e stress per un materiale viscoplastico (Bingham) ed un fluido Newtoniano.

materiali tissotropici Una soluzione colloidale può presentare proprietà di 'rigidità' (non fluisce se soggetta a shear stress), ed è allora chiamata un *gel*, oppure può comportarsi come un fluido senza rigidità, ed è allora chiamata un *sol*. Un gel contiene una 'dispersed component' ed un 'dispersion medium', che si estendono entrambi con continuità attraverso il sistema. La proprietà elastica del gel può variare con la sua età. La dispersed component di un gel è interpretata usualmente come un reticolo (network) tridimensionale tenuta insieme da legami (bonds) e 'junction points' di durata (lifetimes) essenzialmente infinita. Tali junction points possono essere formati da 'primary valence bonds', 'long-range attractive forces', o 'secondary valence bonds' che producono un'associazione tra segmenti di catene polimeriche o la formazione di regioni cristalline submicroscopiche. Ognuna delle 'junctions' è un meccanismo per 'relaxation under stress'. La statistica della totalità di tutti questi meccanismi di 'relaxation' è descritta dalla viscoelasticità del materiale.

I 'gels' possono essere convertiti in 'sols', o viceversa, mediante un cambiamento di temperatura, o per agitazione, o per mediante un'azione chimica in un processo chiamato *peptization*. In particolare, quando una trasformazione gel-sol reversibile può essere indotta isotermicamente

mediante una *vibrazione meccanica*, allora il materiale è considerato un materiale *tissotropico* (thixotropic, secondo Freundlich). Il gel è trasformato in un sol mediante una ‘agitazione meccanica’, e il sol ritorna allo stato di gel quando l’agitazione è interrotta.

Esempi di sostanze tissotropiche sono le ‘paints’, ‘printing inks’, ‘iron oxide sols’, ‘agar’, ‘suspensions of kaolin’, ‘carbon black’, etc. Un esempio ben noto nel mondo biologico è il ‘protoplasm in amoeba’.

A.2 Equazioni di campo

Nel paragrafo precedente sono state analizzate la deformazione (strain) e il flusso (strain rate) e la loro relazione con l’interazione (stress) tra parti di un corpo materiale (continuum). In questo paragrafo useremo tali informazioni per ottenere le equazioni differenziali (*field equations*) che descrivono il moto di un continuum sotto specifiche condizioni ai limiti. La loro formulazione è basata, in particolare, sulla legge di moto di Newton, il principio di conservazione di massa, e le leggi della termodinamica. Per un approfondimento si veda ad esempio [430], [1182], [423].

A.2.1 Conservazione di massa e momento

Consideriamo il moto di un solido o di un fluido. Fissato un sistema di riferimento cartesiano (x_1, x_2, x_3) , sia $\mathbf{v} = (v_1, v_2, v_3)$ il vettore della velocità, p la pressione e $\sigma_{ij}, i, j = 1, 2, 3$ le componenti del tensore stress.

Le equazioni di conservazione possono essere ricavate a partire dal *teorema di Gauss*²⁴ che può essere espresso nella seguente forma

$$\int_V \frac{\partial A}{\partial x_i} dV = \int_S A \nu_i dS \quad (i = 1, 2, 3) \quad (\text{A.37})$$

ove A è una funzione derivabile con continuità in una regione convessa ‘regolare’ V , con frontiera S . Con $\boldsymbol{\nu} = (\nu_1, \nu_2, \nu_3)$ si indica il vettore unitario normale esterno a S . Le componenti ν_i rappresentano quindi i coseni direttori della normale esterna.

Ricordiamo alcune applicazioni della formula (A.37). Se $\mathbf{v}(\mathbf{x}) = (v_1, v_2, v_3)$ è una funzione vettoriale definito (e regolare) su V , applicando la formula per $A = v_i$ si ha

$$\int_V \frac{\partial v_i}{\partial x_i} dV = \int_S v_i \nu_i dS \quad (i = 1, 2, 3)$$

da cui, sommando per $i = 1, 2, 3$

$$\int_V \operatorname{div} \mathbf{v} dV = \int_S \mathbf{v} \cdot \boldsymbol{\nu} dS \quad (\text{A.38})$$

ove $\operatorname{div} \mathbf{v} = \sum_{i=1}^3 \frac{\partial v_i}{\partial x_i}$ e $\mathbf{v} \cdot \boldsymbol{\nu} = \sum_{i=1}^3 v_i \nu_i$.

Se \mathbf{v} dipende da una funzione potenziale Φ , ossia $\mathbf{v} = \operatorname{grad} \Phi$, si ottiene facilmente la formula

$$\int_V \operatorname{grad} \Phi dV = \int_S \boldsymbol{\nu} \Phi dS \quad (\text{A.39})$$

²⁴In varie forme il risultato è stato stabilito da Lagrange (1762), Gauss (1813), Green (1828), Ostrogradsky (1831). Oltre che come teorema di Gauss è noto come *teorema di Green*.

Per introdurre il concetto di derivata ‘materiale’, consideriamo la funzione

$$I(t) := \int_{V(t)} A(\mathbf{x}, t) dV \quad (\text{A.40})$$

ove $A(\mathbf{x}, t)$ è una funzione ‘sufficientemente regolare’ delle coordinate spaziali $\mathbf{x} = (x_1, x_2, x_3)$ e del tempo t , $V(t)$ è una regione ‘regolare’, occupata al tempo t da un insieme assegnato di particelle. Se le particelle cambiano la loro posizione al variare del tempo t , anche la regione spaziale $V(t)$ cambia di conseguenza. La velocità alla quale varia $I(t)$, indicata come la derivata materiale (*material derivative*) di I , è data da

$$\frac{DI}{Dt} = \frac{D}{Dt} \int_V A dV = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \left[\int_{V(t+h)} A(\mathbf{x}, t+h) dV - \int_{V(t)} A(\mathbf{x}, t) dV \right] \quad (\text{A.41})$$

Si può dimostrare (cfr. ad esempio [430]) che

$$\frac{D}{Dt} \int_V A dV = \int_V \left(\frac{DA}{Dt} + A \frac{\partial v_j}{\partial x_j} \right) dV \quad (\text{A.42})$$

ove

$$\frac{DA}{Dt} = \left(\frac{\partial A}{\partial t} \right)_{\mathbf{x}=\text{cost}} + v_1 \frac{\partial A}{\partial x_1} + v_2 \frac{\partial A}{\partial x_2} + v_3 \frac{\partial A}{\partial x_3} \quad (\text{A.43})$$

è la derivata materiale (*material derivative*) di A , ossia la velocità alla quale la quantità A associata con una particella è vista cambiare quando la particella si muove nel campo di velocità \mathbf{v} .

In particolare, quando la quantità A è il vettore velocità allora DA/Dt è il vettore accelerazione, e $\partial A/\partial t$ è l’accelerazione transiente (transient acceleration), mentre gli ultimi tre addendi in (A.43) corrispondono all’accelerazione convettiva (convective acceleration).

Equazione di continuità

Se $\rho = \rho(\mathbf{x}, t)$ è la densità del materiale nel punto \mathbf{x} e al tempo t , la massa contenuta nel dominio $V(t)$ al tempo t è data da

$$m = \int_V \rho dV \quad (\text{A.44})$$

La legge di conservazione della massa richiede che $Dm/Dt = 0$. Utilizzando i risultati precedenti, con ρ e m che sostituiscono rispettivamente A e I , si ottengono le seguenti forme alternative della legge di conservazione di massa

$$\int_V \frac{\partial \rho}{\partial t} dV + \int_S \rho v_j \nu_j dS = 0 \quad (\text{A.45})$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial \rho v_j}{\partial x_j} = 0 \quad (\text{A.46})$$

$$\frac{D\rho}{Dt} + \rho \frac{\partial v_j}{\partial x_j} = 0 \quad (\text{A.47})$$

Tale equazioni sono chiamate equazioni di continuità (*equations of continuity*). La formulazione sotto forma integrale è utile nelle ‘formulazioni deboli’, ossia in condizione di minore regolarità

sulle funzioni di densità e di velocità. Le altre due formulazioni sono ottenute dalla formulazione integrale tenendo conto della regolarità delle funzioni integrande e del fatto che le leggi devono valere qualunque sia il dominio V . Ricordiamo, infine, che nei problemi di statica le equazioni precedenti sono identicamente soddisfatte.

Se la densità del fluido ρ è una costante, il materiale è detto incomprimibile (*incompressible*) e la corrispondente equazione di continuità è data da $\operatorname{div} \mathbf{v} = 0$.

Equazione di moto

La legge di moto di Newton stabilisce che in un sistema inerziale di riferimento la velocità materiale di cambiamento del momento lineare di un corpo è uguale al risultante delle forze applicate.²⁵

Ora, ad ogni istante t il momento lineare di tutte le particelle contenute in un dominio V è dato da

$$\mathcal{P}_i = \int_V \rho v_i dV \quad (\text{A.48})$$

mentre se il corpo è soggetto ad una forza di trazione superficiale $\overset{\nu}{T}_i$ e ad una forza di volume X_i , la forza risultante è data da

$$\mathcal{F}_i = \int_S \overset{\nu}{T}_i dS + \int_V X_i dV \quad (\text{A.49})$$

La forza superficiale $\overset{\nu}{T}_i$ può essere espressa in termini del tensore degli sforzi σ_{ij} utilizzando la formula di Cauchy (cfr. (A.3)), ossia $\overset{\nu}{T}_i = \sigma_{ij} \nu_j$. Mediante il teorema di Gauss si ottiene allora

$$\mathcal{F}_i = \int_V \left(\frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} + X_i \right) dV \quad (\text{A.50})$$

La legge di Newton stabilisce che

$$\frac{D}{Dt} \mathcal{P}_i = \mathcal{F}_i \quad (\text{A.51})$$

per $i = 1, 2, 3$. Utilizzando ancora una volta la (A.42) con A sostituita da ρv_i , e tenendo conto dell'equazione di continuità e del fatto che il dominio V è arbitrario, si ottiene con semplici passaggi la seguente equazione, chiamata *equazione di moto di Eulero* di un continuo

$$\rho \frac{Dv_i}{Dt} = \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} + X_i \quad (\text{A.52})$$

per $i = 1, 2, 3$.

²⁵ *Newton's laws of motion are abstraction based on experience. In the nearly 300 years since their publication, they have been applied to the analysis of all kinds of problems and have been found to be accurate whenever the velocity of motion is much slower than the velocity of light. There are no exceptions. Newton's laws are stated with respect to material particles in a three-dimensional space that obeys Euclidean geometry. A material particle is matter that has a unique, positive measure, the mass of the particle. The location of the particle can be described with respect to a rectangular Cartesian frame of reference. In such a space an inertial frame of reference exists, with respect to which the Newtonian equations of motion are valid. It can be shown that any frame of reference moving with a uniform velocity with respect to an inertial frame is again inertial ([430]).*

Le equazioni (A.52), combinate con l'equazione costitutiva del materiale, forniscono le equazioni di base della meccanica. Esamineremo nel seguito alcuni esempi importanti. Ricordiamo, comunque, che per una descrizione completa del sistema, occorre naturalmente aggiungere opportune equazioni relative allo stato termico, flusso di calore, bilancio di energia. Nel successivo paragrafo esamineremo brevemente le equazioni corrispondenti al bilancio dell'energia.

Bilancio di energia

La legge di conservazione dell'energia è la prima legge della termodinamica. La sua espressione per un mezzo continuo può essere derivata enumerando tutte le forme di energia e di lavoro interessate.

Consideriamo un continuo per il quale vi sono tre forme di energia: l'*energia cinetica* K , l'*energia gravitazionale* G , e l'*energia interna* E :

$$\text{energia} = K + G + E \quad (\text{A.53})$$

L'energia cinetica (*kinetic energy*) contenuta in un dominio (regolare) V al tempo t è data da

$$K = \int \frac{1}{2} \rho v_i v_i dV \quad (\text{A.54})$$

ove v_i sono le componenti del vettore velocità di una particella che occupa un elemento di volume dV e ρ è la densità del materiale. L'energia gravitazionale (*gravitational energy*) dipende dalla distribuzione di massa e può essere scritta come

$$G = \int \rho \phi(\mathbf{x}) dV \quad (\text{A.55})$$

ove ϕ è il potenziale gravitazionale per unità di massa. Nel caso speciale importante di campo gravitazionale uniforme, si ha

$$G = \int \rho g z dV \quad (\text{A.56})$$

ove g è l'accelerazione di gravità e z è una distanza misurata da un piano fissato in direzione opposta al campo gravitazionale. L'energia interna (*internal energy*) è scritta nella forma

$$E = \int \rho \mathcal{E} dV \quad (\text{A.57})$$

ove \mathcal{E} è l'*energia interna per unità di massa*. La prima legge della termodinamica stabilisce che l'energia di un sistema può essere cambiata per assorbimento di calore Q e per lavoro svolto sul sistema, W

$$\Delta \text{energia} = Q + W \quad (\text{A.58})$$

Esprimendo in termini di velocità, si ha

$$\frac{D}{Dt}(K + G + E) = \dot{Q} + \dot{W} \quad (\text{A.59})$$

ove \dot{Q} e \dot{W} sono le velocità di cambiamento (rate of change) di Q e W per unità di tempo.

Ora, l'input di calore nel corpo deve essere introdotto attraverso la frontiera. Per descrivere il flusso di calore, definiamo il vettore $\mathbf{h} = (h_1, h_2, h_3)$ (*heat flux*) nel seguente modo. Sia dS un elemento di superficie del corpo, con vettore normale esterno unitario $\boldsymbol{\nu} = (\nu_1, \nu_2, \nu_3)$. Allora, si suppone che la velocità (rate) alla quale il calore è trasmesso attraverso la superficie dS nella direzione $\boldsymbol{\nu}$ sia esprimibile come $h_i \nu_i dS$, con la solita convenzione sulla sommazione degli indici. Se il mezzo si muove, si suppone che che l'elemento superficiale dS sia composto dalle stesse particelle. La rate of heat input è quindi

$$\dot{Q} = - \int_S h_i \nu_i dS = - \int_V \frac{\partial h_i}{\partial x_i} dV \quad (\text{A.60})$$

La rate alla quale il lavoro è fatto sul corpo dalla forza di volume per unità di volume $\mathbf{F} = (F_1, F_2, F_3)$ e la 'surface traction' $\overset{\nu}{\mathbf{T}}$ in S è la potenza (*power*)

$$\begin{aligned} \dot{W} &= \int F_i v_i dV + \int \overset{\nu}{T}_i v_i dS = \int F_i v_i dV + \int \sigma_{ij} \nu_j v_i dS \\ &= \int F_i v_i dV + \int \frac{\partial \sigma_{ij} v_i}{\partial x_j} dV \end{aligned} \quad (\text{A.61})$$

Dal momento che nell'equazione (A.59) l'energia gravitazionale è inclusa nel termine G , la potenza W deve essere calcolata escludendo dalla forza di campo \mathbf{F} la forza gravitazionale. Sostituendo le espressioni dei vari tipi di energia nella prima legge della termodinamica (A.59), e utilizzando la formula (A.42) per il calcolo delle derivate materiali, si ottiene la seguente equazione

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \rho \frac{Dv^2}{Dt} + \frac{v^2}{2} \frac{D\rho}{Dt} + \frac{v^2}{2} \rho \operatorname{div} \mathbf{v} + \rho \frac{D\mathcal{E}}{Dt} + \mathcal{E} \frac{D\rho}{Dt} \\ + \mathcal{E} \rho \operatorname{div} \mathbf{v} + \rho \frac{D\phi}{Dt} + \phi \frac{D\rho}{Dt} + \phi \rho \operatorname{div} \mathbf{v} \\ = - \frac{\partial h_i}{\partial x_i} + F_i v_i + \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} v_i + \sigma_{ij} \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \end{aligned} \quad (\text{A.62})$$

ove con v si è indicato il modulo della velocità \mathbf{v} . Tale equazione può essere decisamente semplificata facendo uso delle equazioni di continuità e di moto

$$\frac{D\rho}{Dt} + \rho \operatorname{div} \mathbf{v} = 0, \quad \rho \frac{Dv_i}{Dt} = X_i + \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j}$$

ove X_i indica la componente i-ma della forza totale per unità di massa. La differenza tra X_i e F_i è la componente i-ma della forza gravitazionale, ossia

$$X_i - F_i = -\rho \frac{\partial \phi}{\partial x_i}$$

Dal momento che

$$\frac{D\phi}{Dt} = \frac{\partial \phi}{\partial t} + v_i \frac{\partial \phi}{\partial x_i}$$

e $\partial \phi / \partial t = 0$ per un campo gravitazionale indipendente dal tempo, si ha per tale campo

$$\frac{1}{2} \rho \frac{Dv^2}{Dt} + \rho \frac{D\mathcal{E}}{Dt} = - \frac{\partial h_i}{\partial x_i} + \rho v_i \frac{Dv_i}{Dt} + \sigma_{ij} \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \quad (\text{A.63})$$

Tale equazione può essere ulteriormente semplificata, tenendo conto che

$$\rho v_i \frac{Dv_i}{Dt} = \frac{1}{2} \rho \frac{Dv^2}{Dt}$$

e che

$$\sigma_{ij} \frac{\partial v_i}{\partial x_j} = \sigma_{ij} \left[\frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} - \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) \right] = \sigma_{ij} V_{ij} + 0$$

ove

$$V_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right)$$

Si ottiene quindi

$$\boxed{\rho \frac{D\mathcal{E}}{Dt} = - \frac{\partial h_i}{\partial x_i} + \sigma_{ij} V_{ij}} \quad (\text{A.64})$$

In particolare, se tutti i trasferimenti di energia consistono nella conduzione di calore, che supponiamo descritta dalla *legge di Fourier*

$$h_i = -J \lambda \frac{\partial T}{\partial x_i} \quad (\text{A.65})$$

ove λ è la conduttività (conductivity) del mezzo, J l'equivalente meccanico del calore, T la temperatura assoluta, l'equazione dell'energia diventa

$$\rho \frac{D\mathcal{E}}{Dt} = J \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x_i} \right) + \sigma_{ij} V_{ij}$$

L'equazione 'usuale' del calore (*heat equation*) in un continuo a riposo (at rest) si ottiene cancellando i termini che contengono ϕ , v_i , V_{ij} e ponendo

$$\mathcal{E} = J c T$$

ove c è lo 'specific heat for the vanishing rate of deformation'. Allora l'equazione (A.64) diventa

$$\boxed{\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x_i} \right)} \quad (\text{A.66})$$

A.2.2 Equazione di Navier-Stokes

Consideriamo il flusso di un fluido viscoso Newtoniano. Se μ è il coefficiente di viscosità, ricordiamo che la relazione stress-strain rate è data da

$$\sigma_{ij} = -p \delta_{ij} + \lambda V_{kk} \delta_{ij} + 2 \mu V_{ij} = -p \delta_{ij} + \lambda \frac{\partial v_k}{\partial x_k} \delta_{ij} + \mu \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) \quad (\text{A.67})$$

Sostituendo nell'equazione di moto, si ottengono le *equazioni di Navier-Stokes*

$$\rho \frac{Dv_i}{Dt} = \rho X_i - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\lambda \frac{\partial v_k}{\partial x_k} \right) + \frac{\partial}{\partial x_k} \left(\mu \frac{\partial v_k}{\partial x_i} \right) + \frac{\partial}{\partial x_k} \left(\mu \frac{\partial v_i}{\partial x_k} \right) \quad (\text{A.68})$$

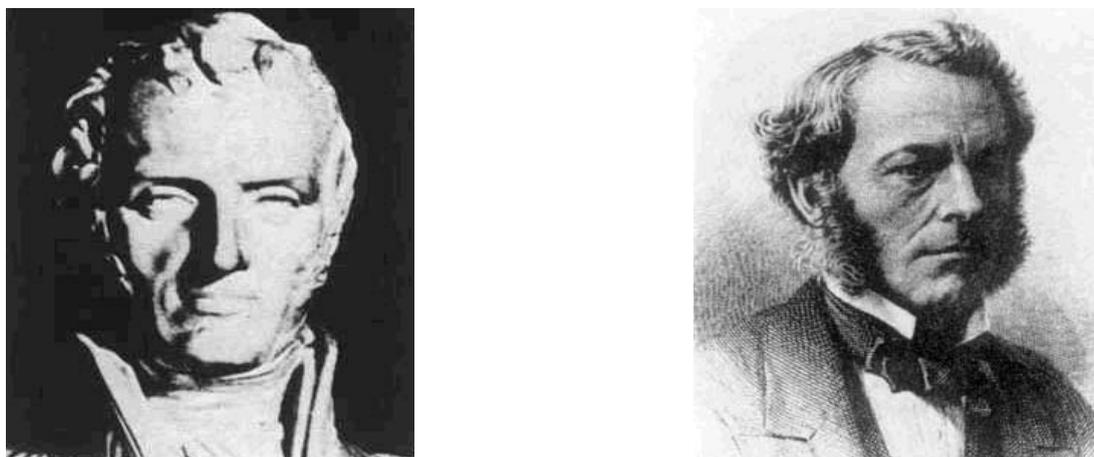


Figura A.14: Claude Louis Marie Henri Navier, nato il 10.2.1785 a Dijon (France), morto il 21.8.1836 a Paris. George Gabriel Stokes, nato il 13.8.1819 in Skreen, Ireland, morto il 1.2.1903 in Cambridge, England ([link 77](#)).

ove $X_i(\mathbf{x}, t)$ indica una forza esterna (ad esempio, la gravità) per unità di massa. Sottolineiamo che le equazioni ottenute sono diretta conseguenza della legge di Newton: forza = massa per accelerazione applicata a un elemento di fluido soggetto a forze esterne e alle forze dovute alla pressione e alla frizione (viscosità).

Le componenti della velocità devono soddisfare l'equazione di continuità (A.46) derivata dalla conservazione della massa

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial \rho v_k}{\partial x_k} = 0 \quad (\text{A.69})$$

e, eventualmente, alle equazioni relative allo stato termico, bilancio di energia e flusso di calore.

Se il fluido è *incomprimibile* e *omogeneo*, ossia ρ e μ costanti, l'equazione di continuità diventa

$$\frac{\partial v_k}{\partial x_k} = 0, \quad \text{o equiv.} \quad \text{div } \mathbf{v} = 0 \quad (\text{A.70})$$

e le equazioni di Navier-Stokes si semplificano a

$$\rho \frac{Dv_i}{Dt} = \rho X_i(\mathbf{x}, t) - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \frac{\partial^2 v_i}{\partial x_k \partial x_k} \quad (\text{A.71})$$

Indicando con $\nu = \mu/\rho$ (*kinematic viscosity*), con Δ l'operatore Laplaciano e esplicitando la derivata materiale, le equazioni si scrivono nella seguente forma equivalente

$$\frac{\partial v_i}{\partial t} + v_1 \frac{\partial v_i}{\partial x_1} + v_2 \frac{\partial v_i}{\partial x_2} + v_3 \frac{\partial v_i}{\partial x_3} = X_i(\mathbf{x}, t) - \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x_i} + \nu \Delta v_i \quad (\text{A.72})$$

per $i = 1, 2, 3$, o in forma vettoriale

$$\mathbf{v}_t + \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{v} = \mathbf{X}(\mathbf{x}, t) - \frac{1}{\rho} \nabla p + \nu \Delta \mathbf{v}$$

Le equazioni (A.70) e (A.72) (quattro per le quattro variabili $v_i(\mathbf{x}, t)$, $i = 1, 2, 3$ e $p(\mathbf{x}, t)$), corredate da appropriate condizioni ai limiti²⁶ e iniziali, rappresentano un modello matematico per la descrizione del moto di un flusso viscoso incomprimibile.

Per $\nu = 0$ (fluido ‘perfetto’) le equazioni vengono usualmente chiamate *equazioni di Eulero*.

Si tratta di un problema differenziale non lineare che, per la sua rilevanza nelle più svariate applicazioni, è stato oggetto da lungo tempo di ricerche sia dal punto di vista analitico che numerico.

Per quanto riguarda lo stato dell’arte dei risultati ottenuti dal punto di vista analitico e dei problemi ancora aperti, si veda il [link 66](#).²⁷ Come bibliografia minimale, segnaliamo [221], [683], [905], [499], [331], [1076], [459], [678], [105], [620], [1148], [984].

A.2.3 Equazione di Navier per un solido elastico Hookeano

Se il materiale è un corpo elastico isotropo, adeguatamente descritto dalla legge di Hooke, la relazione stress-strain può essere espressa nella forma (A.27), o equivalentemente nella forma (A.28).

Sostituendo (A.27) nell’equazione di moto di Eulero, si ottiene

$$\rho \frac{Dv_i}{Dt} = \lambda \frac{\partial e_{\alpha\alpha}}{\partial x_i} + 2G \frac{\partial e_{ij}}{\partial x_j} + X_i \quad (\text{A.73})$$

Per procedere oltre è necessario esprimere l’accelerazione Dv_i/Dt e e_{ij} in termini degli spostamenti (displacements) delle particelle del materiale. Un materiale elastico ha uno stato ‘naturale’, di zero stress e zero strain. Gli spostamenti elastici in ogni punto del corpo vengono

²⁶One of the boundary conditions that must be satisfied at a solid-fluid interface is that the fluid must not penetrate the solid if it is impermeable to the fluid. Most containers of fluids are of this nature. Mathematically, this requires that the relative velocity component of the fluid normal to the solid surface must vanish. The specification of the tangential component of velocity of the fluid relative to the solid requires much greater care. It is customary to assume that the no-slip condition prevails at an interface between a viscous fluid and a solid boundary. In other words, on the solid-fluid boundary the velocities of the fluid and the solid are exactly equal. This conviction was realized only after a long historical development.

... A certain amount of energy is required to create an interface between two fluids, in particular, between a gas and a liquid. The energy per unit area is called the surface tension. In a static condition, surface tension can be identified as a tension across any imaginary line in the interface and is tangent to the interface. Surface tension is very important in such chemical engineering problems as foaming, in such mechanical engineering problems as fracture of metals and rocks, and in such physiological problems as the stability and atelectasis of the pulmonary alveoli. Sometimes the structure of the interface may be quite complex, so that its property cannot be uniquely characterized simply by the energy per unit area. For example, the alveolar surface in our lungs is moist and the surface tension is modulated by the presence of ‘surfactants’ lipids such as lecithin.

... In the case of a free boundary between two fluids in relative motion, the interface condition can be rather subtle and a variety of possible situations may arise. Thus, a certain amount of mass transfer, laminar or turbulent mixing, etc., may occur. If the free surface is covered with a thin layer of another material (such as a layer of oil on a lake or a flag between two airstreams), it may be necessary also to account for interfacial elasticity and viscosity ([430]).

²⁷Waves follow our boat as we meander across the lake, and turbulent air currents follow our flight in a modern jet. Mathematicians and physicists believe that an explanation for and the prediction of both the breeze and the turbulence can be found through an understanding of solutions to the Navier-Stokes equations. Although these equations were written down in the 19th Century, our understanding of them remains minimal. The challenge is to make substantial progress toward a mathematical theory which will unlock the secrets hidden in the Navier-Stokes equations ([link 66](#)).

misurati relativamente a tale stato naturale, rispetto ad un sistema inerziale di coordinate cartesiane ortogonali. Lo spostamento di un punto localizzato dalle coordinate $\mathbf{x} = (x_1, x_2, x_3)$ al tempo t è indicato dal vettore $\mathbf{u} = (u_1, u_2, u_3)$. L'accelerazione Dv_i/dt e lo strain e_{ij} possono essere espressi in termini di u_i , ma, se u_i sono finiti e se la velocità è 'elevata' tali espressioni sono non lineari e 'complicate'. Al solito, un'analisi del primo ordine, equivalente a ritenere u_i infinitesimi, permette di ottenere espressioni più semplici.

In questo modo si ottiene la teoria 'linearizzata' dell'elasticità, che ha come equazione di base l'equazione di Navier e che ora richiameremo brevemente. È opportuno osservare, comunque, che la maggior parte dei *tessuti biologici* nelle loro funzioni normali sono soggetti a deformazioni finite, e quindi per essi la linearizzazione non è giustificata. Esempi interessanti di tali materiali (in particolare il sangue) sono considerati nel Capitolo 2, e per un approfondimento delle deformazioni finite rinviamo ad esempio a [428].

Se \mathbf{u} è infinitesimo, trascurando le quantità piccole di ordine più elevato, si ha

$$e_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right), \quad v_i = \frac{\partial u_i}{\partial t}, \quad \frac{Dv_i}{Dt} = \frac{\partial^2 u_i}{\partial t^2} \quad (\text{A.74})$$

Nello stesso ordine di approssimazione, la densità del materiale è una costante

$$\rho = \text{cost.} \quad (\text{A.75})$$

Sostituendo in (A.73) si ottiene l'equazione di Navier

$$G \Delta u_i + (\lambda + G) \frac{\partial e}{\partial x_i} + X_i = \rho \frac{\partial^2 u_i}{\partial t^2} \quad (\text{A.76})$$

ove $e = \text{div } \mathbf{u}$. Utilizzando il Poisson's ratio ν l'equazione può essere scritta nella seguente forma equivalente

$$G \left(\Delta u_i + \frac{1}{1 - 2\nu} \frac{\partial e}{\partial x_i} \right) + X_i = \rho \frac{\partial^2 u_i}{\partial t^2} \quad (\text{A.77})$$

A.2.4 Equazioni fondamentali della dinamica del sangue

Il sangue può essere ritenuto un fluido visco-plastico incomprimibile non-Newtoniano (*non-Newtonian incompressible viscoplastic*). Quando non fluisce, esso si comporta come un solido elastico, con un 'piccolo' yield stress. Quando viene raggiunta la 'yield condition', il sangue fluisce e le caratteristiche del flusso sono non-Newtoniane, più evidenti quando la shear strain rate è piccola. A shear strain rates più elevate le caratteristiche del flusso del sangue possono essere approssimate da un'equazione costitutiva Newtoniana.

Pertanto, la viscosità del sangue può essere rappresentata, in maniera approssimata, dalle seguenti equazioni, corrispondenti a tre differenti regimi:

(a) Regime elastico, il sangue non fluisce. Tale regime è definito dalla yield condition, che può essere descritta dal tensore *stress deviation* definito dall'equazione

$$\sigma'_{ij} = \sigma_{ij} - \frac{1}{3} \sigma_{kk} \delta_{ij}$$

Più precisamente, la la yield condition è stabilita in termini dell'invariante secondo del tensore stress deviation

$$J'_2(\sigma') = \frac{1}{2} \sigma'_{ij} \sigma'_{ij}$$

Il materiale 'yields' se

$$J'_2(\sigma') = K$$

mentre rimane elastico (con legge di Hooke) se

$$J'_2(\sigma') < K$$

Per il sangue, il valore di K è dell'ordine di $4 \times 10^{-6} \text{ N}^2 \text{ m}^{-4}$; il valore esatto dipende dall'ematocrito (percentuale del volume di sangue occupata dai globuli rossi).

(b) Se $J'_2(\sigma') \geq K$, allora si ha flusso, e l'invariante secondo dello strain rate tensor $J_2(v)$ è $\neq 0$. Se $J_2(v) > c$, con c una costante dipendente dall'ematocrito, allora il sangue segue la legge di viscosità di Newton e si ha

$$\sigma_{ij} = -p\delta_{ij} + \mu \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right), \quad \mu = \text{cost.}$$

Ricordiamo che

$$J_2(v) = \frac{1}{2} V_{ij} V_{ij}, \quad V_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right)$$

(c) Se $J'_2(\sigma') \geq K$ e $J_2(v) \leq c$, allora il sangue può essere descritto dalla equazione costitutiva seguente

$$\sigma_{ij} = -p\delta_{ij} + \mu(J_2) \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right), \quad \mu(J_2) = [(\eta^2 J_2)^{1/4} + 2^{-1/2} \tau_y^{1/2}]^2 J_2^{-1/2}$$

ove η e τ_y sono due costanti rispettivamente come *Casson viscosity* e *yielding stress*. Pertanto, in regime di flusso e supponendo che il sangue sia incomprimibile si ottiene la seguente equazione, che si riduce all'equazione di Navier-Stokes quando le derivate di $\mu(J_2)$ sono nulle (ipotesi giustificata quando $J_2(v) > c$)

$$\rho \left(\frac{\partial v_i}{\partial t} + v_1 \frac{\partial v_i}{\partial x_1} + v_2 \frac{\partial v_i}{\partial x_2} + v_3 \frac{\partial v_i}{\partial x_3} \right) = X_i - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \frac{\partial^2 v_i}{\partial x_k \partial x_k} + \frac{\partial \mu(J_2)}{\partial x_k} \left[\frac{\partial v_k}{\partial x_i} + \frac{\partial v_i}{\partial x_k} \right]$$

per $i = 1, 2, 3$. Tali equazioni, insieme alla condizione di incomprimibilità $\text{div } \mathbf{v} = 0$ costituiscono quattro equazioni per le quattro incognite $v_i, i = 1, 2, 3$ e p .

Per quanto riguarda le condizioni ai limiti, se si ritiene l'endotelio del vaso sanguigno una superficie solida, le condizioni ai limiti sono di tipo *no-slip* e *continuity*, ossia non vi sono velocità tangenziali e normali relative tra il sangue e la parete.²⁸

²⁸ *Blood interacts biochemically with artificial surfaces. Glass, for example, causes red blood cells to deform;*

A.2.5 Numero di Reynolds

Può essere utile rappresentare l'equazione di Navier-Stokes in una forma adimensionata. Per semplicità, considereremo un fluido incompressibile omogeneo.

Scelta una velocità caratteristica V ed una lunghezza caratteristica L ,²⁹ introduciamo le seguenti quantità adimensionate

$$\mathbf{x}' = \frac{\mathbf{x}}{L}, \quad \mathbf{v}' = \frac{\mathbf{v}}{V}, \quad p' = \frac{p}{\rho V^2}, \quad t' = \frac{V t}{L}$$

e il parametro

$$\text{Reynolds number} = \text{Re} := \frac{V L \rho}{\mu} = \frac{V L}{\nu} \quad (\text{A.78})$$

L'equazione di Navier-Stokes può allora essere scritta nella seguente forma

$$\frac{\partial v'_i}{\partial t'} + v'_1 \frac{\partial v'_i}{\partial x'_1} + v'_2 \frac{\partial v'_i}{\partial x'_2} + v'_3 \frac{\partial v'_i}{\partial x'_3} = -\frac{\partial p'}{\partial x'_i} + \frac{1}{\text{Re}} \Delta' v'_i \quad (\text{A.79})$$

per $i = 1, 2, 3$. Le forze di volume sono state trascurate e con $\Delta' v'_i$ si è indicato il laplaciano nelle variabili \mathbf{x}' .

L'equazione di continuità può essere pure espressa in forma adimensionata

$$\text{div}' \mathbf{v}' = \frac{\partial v'_i}{\partial x'_i} = 0 \quad (\text{A.80})$$

Dal momento che le equazioni (A.79), (A.80) costituiscono l'insieme completo delle equazioni di campo per un fluido incompressibile, si vede che tale campo è caratterizzato da un solo parametro fisico, il *numero di Reynolds*³⁰ Re (indicato, anche, con la notazione R_N). Esamineremo ora alcuni significati importanti di tale numero.

Consideriamo due flussi, ad esempio in due vasi (sanguigni) geometricamente simili. Più precisamente, *i due vasi hanno la stessa forma ma, possibilmente, grandezza differente*. Se i due vasi sono stazionari e rigidi, le condizioni ai limiti sono le stesse (no-slip). Allora i due flussi, nelle variabili adimensionate, saranno gli stessi se i corrispondenti numeri di Reynolds sono gli stessi; in effetti, due corpi geometricamente simili e aventi lo stesso numero di Reynolds sono governati dalle medesime equazioni differenziali e condizioni ai limiti (nella forma

its surface should be 'siliconized' by coating it with silicone before permitting it to contact blood. Stainless steel is traumatic to blood. Many plastics work well with blood. Some of them, such as polyethylene, silicone rubber, and teflon, are permeable to oxygen and CO₂ and are used in blood oxygenators.

Blood abhors free surfaces. *If exposed to a gas for too long blood proteins denature on the free surface and trauma results. Therefore few problems of blood flow involve free surfaces. If a gas-blood interface does exist, then the effect of the surface tension at the interface (of the order of 45 dyn/cm), and of the surface viscosity (resistance to shear strain rate in the surface) must be taken into account ([432]).*

²⁹For example, if we investigate the flow of air around an airplane wing, we may take V to be the airplane speed and L to be the wing chord length. If we investigate the flow in the aorta, we may take V to be the average speed of flow and L , to be the blood vessel diameter. For a falling sphere, we may take the speed of falling to be V , the diameter of the sphere to be L , and so on ([430]).

³⁰Osborne Reynolds, nato il 23.8.1842 in Belfast, Ireland, morto il 21.2.1912 in Watchet, England. Il 'numero di Reynolds' è introdotto nel lavoro *An experimental investigation of the circumstances which determine whether the motion of water in parallel channels shall be direct or sinuous and of the law of resistance in parallel channels*, *Phil. Trans. Roy. Soc.* 174:935–982, 1883.

adimensionata). Per questo motivo, si dice che il numero di Reynolds governa la dinamica simile (*dynamic similarity*).³¹

Per quanto riguarda il significato fisico del numero di Reynolds, esso esprime il rapporto tra la forza inerziale e lo shear stress. In un flusso la forza inerziale dovuta all'accelerazione convettiva è data da termini quali ρv_1^2 , mentre lo shear stress è data da termini quali $\mu \partial v_1 / \partial x_2$. L'ordine di grandezza di tali termini, sono rispettivamente

$$\text{forza inerziale: } \rho V^2, \quad \text{shear stress: } \frac{\mu V}{L}$$

da cui

$$\frac{\text{forza inerziale}}{\text{shear stress}} = \frac{\rho V^2}{\mu V/L} = \frac{\rho V L}{\mu} = \text{Reynolds number}$$

Un Reynolds number 'large' indica una preponderanza di effetti inerziali, mentre un Reynolds number 'small' una preponderanza di shear effect.³²

Un altro modo di interpretare il numero di Reynolds deriva dal fatto che l'equazione (A.79) esprime il bilancio delle forze

$$\Delta \text{ inertial force} = \Delta \text{ pressure force} + \Delta \text{ viscous forces}$$

ove il simbolo Δ è da interpretare come 'net change of'.

Se tutte le derivate adimensionate sono dello stesso ordine di grandezza, allora è evidente che il numero di Reynolds Re determina se l'ultimo gruppo di termini è importante rispetto al resto dei termini. Se Re è molto più grande di 1, allora i termini relativi alla forza viscosa 'può essere trascurato'. Viceversa, se Re è molto più piccolo di 1, allora i termini relativi alla forza viscosa sono 'predominanti'. In pratica, il numero di Reynolds misura l'importanza della *convezione* (che avviene alle scale macroscopiche) rispetto alla *dissipazione* (che si attiva invece a partire dal livello molecolare). Dall'analisi delle equazioni di Navier-Stokes si può inferire che il numero di gradi di libertà attivi in un flusso è dell'ordine di $r = Re^{9/4}$ (per semplicità di ragionamento, si può pensare di dover trattare, ad ogni istante temporale, una serie di Fourier con r frequenze attive. Ad esempio, nel caso di flussi intorno ad un aereo il corrispondente numero di gradi di libertà supera 10^{15}).

Da questa interpretazione si può 'intuire' quanto la possibilità di costruire schemi numerici adeguati dipenda anche dalla grandezza del numero di Reynolds. In particolare, i flussi corrispondenti a numeri di Reynolds elevati sono spesso *instabili* rispetto a piccole perturbazioni, con possibilità di trasformarsi in *moti turbolenti*. Per un'analisi approfondita del fenomeno (complicato, ma estremamente importante nell'ambito della biomeccanica, in particolare nella biodinamica) della *turbolenza*, rinviamo ad esempio a [221].³³

³¹For this statement to be useful and true we must notice that the similarity of the bodies must involve not only the shapes but also the surface roughness and the flows must also be similar as regards turbulence ([430]).

³²For blood plasma to flow in a capillary blood vessel of diameter 10^{-3} cm, at a speed of 2 mm/sec, the Reynolds number is 1.4×10^{-2} (for blood plasma at body temperature, μ is about 1.4 centipoise (1.4×10^{-2} g/cm sec)). In the ascending and descending aorta of man and dog the peak Reynolds number does exceed 3000.

For a large airplane wing with a chord length of 10 ft flying at 600 mi/hr at an altitude of 7500 ft, (0° C), the Reynolds number is 6.2×10^7 ([430]).

³³When the Reynolds number exceed a certain critical value the flow becomes turbulent. Turbulence is marked by random fluctuations. With turbulence the velocity field can no longer be predicted with absolute precision,

A.2.6 Flusso irrotazionale

Un flusso è chiamato irrotazionale (*irrotational*) quando

$$\nabla \times \mathbf{v} = \text{curl } \mathbf{v} = e_{ijk} \frac{\partial v_j}{\partial x_k} = 0$$

ossia, quando

$$\frac{\partial v_1}{\partial x_2} - \frac{\partial v_2}{\partial x_1} = 0, \quad \frac{\partial v_2}{\partial x_3} - \frac{\partial v_3}{\partial x_2} = 0, \quad \frac{\partial v_3}{\partial x_1} - \frac{\partial v_1}{\partial x_3} = 0$$

Il vettore $\text{curl } \mathbf{v}$ è chiamato la vorticità (*vorticity*) del campo di velocità. Un flusso è quindi irrotazionale quando la vorticità è ovunque nulla.

Le equazioni precedenti possono essere soddisfatte identicamente se la velocità \mathbf{v} deriva da una funzione potenziale (*potential function*) $\Phi(\mathbf{x})$

$$\mathbf{v} = \text{grad } \Phi$$

Se, in aggiunta, il fluido è *incomprimibile*, allora si ha l'*equazione di Laplace*

$$\text{div grad } \Phi = \Delta \Phi = 0$$

ossia la funzione Φ è una funzione *armonica*. Il problema del flusso è in questo caso ricondotto alla risoluzione di un problema ai limiti per l'equazione di Laplace.

Ricordiamo una proprietà importante dei flussi irrotazionali, nota come *teorema di Helmholtz*. Se il moto di una porzione di una qualsiasi parte di un fluido è irrotazionale in un dato istante di tempo, esso continuerà a mantenersi irrotazionale al variare del tempo, purché le forze di volume siano conservative e che il fluido sia *barotropico* (ossia, la sua densità è funzione della sola pressione). Tale condizioni si verificano in diversi problemi. Ad esempio, se un corpo solido è immerso in un fluido e istantaneamente messo in moto, il moto generato in un fluido non viscoso sarà irrotazionale ([684]). Per tale motivo, un'ampia classe di problemi importanti dal punto di vista tecnologico sono irrotazionali.

A.2.7 Fluido comprimibile non viscoso

Se il fluido è comprimibile, l'equazione di continuità diventa

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial \rho v_j}{\partial x_j} = 0 \tag{A.81}$$

but its statistical features (mean velocity, root mean square velocity, mean pressure gradient, etc) are perfectly well defined. ... Turbulence is one of the most difficult problems in fluid mechanics. Not only is it technically important because turbulence affects the skin friction, the resistance to flow, the heat generation and transfer, diffusion, etc., but also because it is widespread. One might say that the normal mode of fluid flow is turbulent. The water in the ocean, the air above the earth, and the state of motion in the sun are turbulent. ... The physiological effect of turbulence in the arterial blood flow is even less clearly understood. Turbulence in blood flow implies fluctuating pressure acting on the arterial wall, and fluctuating, increased shear stress. These stresses are implicated in murmurs, poststenotic dilatation, and atherogenesis. On the absolute scale the intensity of turbulence may be minor and the effects on the arterial wall may be small, but the cumulative effect over a long period of time may still be significant ([430]).

e se il fluido è non viscoso, l'equazione di moto di Eulero è

$$\frac{\partial v_i}{\partial t} + v_j \frac{\partial v_i}{\partial x_j} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x_i} + X_i \quad (\text{A.82})$$

Se la temperatura è costante ('isothermal'), si ha per un gas ideale

$$\frac{p}{\rho} = \text{cost.}, \quad T = \text{cost.} \quad (\text{A.83})$$

mentre se il flusso è 'isentropic' (adiabatic and reversible), si ha

$$\frac{p}{\rho^\gamma} = \text{cost.}, \quad \frac{T}{\rho^{\gamma-1}} = \text{cost.} \quad (\text{A.84})$$

ove γ è 'ratio of specific heats at constant pressure C_p and constant volume' C_v ; ossia $\gamma = C_p/C_v$. Ognuno dei casi considerati è detto *barotropic*.

Negli altri casi è necessario introdurre la temperatura esplicitamente come una variabile, e quindi è necessario introdurre anche l'equazione di stato che mette in relazione p, ρ, T e l'equazione *caloric* di stato che mette in relazione C_p, C_v, T .

Come esempio illustrativo, consideriamo la propagazione di 'small disturbances' in un fluido barotropic in assenza di forze di volume ($X_i = 0$).

Posto

$$c^2 = \frac{dp}{d\rho} \quad (\text{A.85})$$

e utilizzando un'analisi del primo ordine (velocità del flusso 'piccola'), si ha da (A.81) e (A.82)

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \rho \frac{\partial v_j}{\partial x_j} = 0 \quad (\text{A.86})$$

$$\frac{\partial v_i}{\partial t} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x_i} = -\frac{1}{\rho} \frac{dp}{d\rho} \frac{\partial \rho}{\partial x_i} = -\frac{c^2}{\rho} \frac{\partial \rho}{\partial x_i} \quad (\text{A.87})$$

Derivando (A.86) rispetto a t e (A.87) rispetto a x_i e trascurando ancora i termini del secondo ordine, si ottiene

$$\frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \rho}{\partial t^2} = \Delta \rho \quad (\text{A.88})$$

che è la *wave equation for the propagation of small disturbances*. Tale equazione è l'equazione di base nell'acustica.

Utilizzando la stessa procedura di linearizzazione, e tenendo conto che $dp = c^2 d\rho$, si trova che la medesima equazione (A.88) governa oltre che ρ , anche p e \mathbf{v} .

Come applicazione, consideriamo il problema di una sorgente di suono localizzata nell'origine del sistema di riferimento e che si irradia simmetricamente in tutte le direzioni. Tenendo conto della simmetria radiale, si ha

$$\sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} = \frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial}{\partial r}$$

per cui la (A.88) diventa

$$\frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \rho}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial \rho}{\partial r}$$

che ha la seguente soluzione generale

$$\rho = \rho_0 + \frac{1}{r} f(r - ct) + \frac{1}{r} g(r + ct) \quad (\text{A.89})$$

con f e g funzioni arbitrarie, sufficientemente regolari e ρ_0 una costante ('undisturbed density of the field'). Il termine f rappresenta un'onda che irradia dall'origine, mentre il termine g un'onda che converge verso l'origine. La variabile c è la velocità di propagazione della perturbazione. In acustica, c è chiamata la velocità del suono (*velocity of sound*).³⁴

Ricordando la (A.85), si ha che la velocità del suono dipende dalla relazione tra pressione e densità. In particolare, per un gas ideale nella condizione 'isentropic', si ha

$$c = \sqrt{\frac{\gamma p}{\rho}}$$

A.2.8 Coordinate polari cilindriche

Se la struttura e le proprietà del materiale, del carico, e le condizioni ai limiti hanno tutte una simmetria assiale, allora il campo di flusso o la deformazione possono pure avere tale proprietà e in questo caso può convenire l'utilizzo delle coordinate polari cilindriche.

In questo paragrafo vedremo come trasformare le equazioni presentate in precedenza nel nuovo sistema di riferimento, illustrato nelle Figure A.15 e A.16. Per un approfondimento, si veda [430].

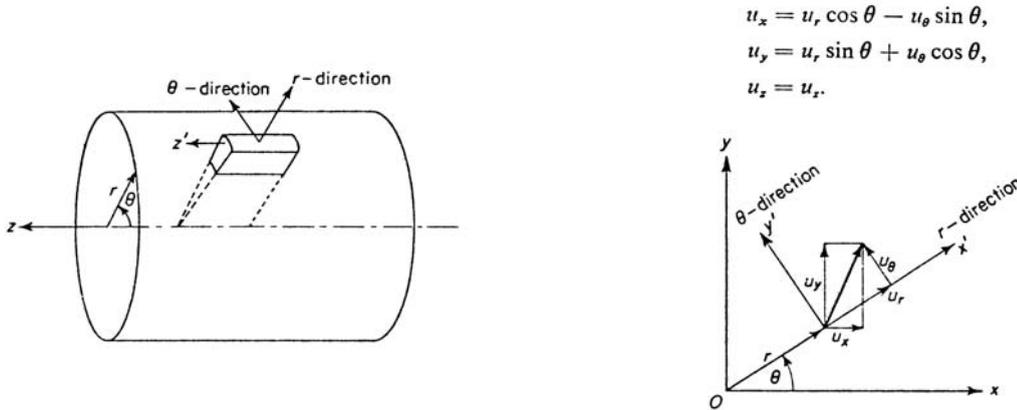


Figura A.15: Coordinate polari cilindriche e componenti del vettore displacement in coordinate polari cilindriche.

Le componenti (infinitesimali) dello strain possono essere espresse in termini dei displacements nel seguente modo

$$\begin{aligned} \epsilon_{rr} &= \frac{\partial u_r}{\partial r}, & \epsilon_{\theta\theta} &= \frac{u_r}{r} + \frac{1}{r} \frac{\partial u_\theta}{\partial \theta}, & \epsilon_{r\theta} &= \frac{1}{2} \left(\frac{1}{r} \frac{\partial u_r}{\partial \theta} + \frac{\partial u_\theta}{\partial r} - \frac{u_\theta}{r} \right) \\ \epsilon_{zr} &= \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_r}{\partial z} + \frac{\partial u_z}{\partial r} \right), & \epsilon_{z\theta} &= \frac{1}{2} \left(\frac{1}{r} \frac{\partial u_z}{\partial \theta} + \frac{\partial u_\theta}{\partial z} \right), & \epsilon_{zz} &= \frac{\partial u_z}{\partial z} \end{aligned}$$

³⁴In the history of mechanics there was a long story about the propagation of sound in the air. The first theoretical investigation of the velocity of sound was made by Newton (1642–1727), who assumed (A.89) and obtained $c = \sqrt{p/\rho}$ in a publication in 1687. It was found that the sound speed calculated from Newton's formula falls short of the experimental value of sound speed by a factor of approximately one-sixth. This discrepancy was not explained until Laplace (1749–1827) pointed out that the rate of compression and expansion in a sound wave is so fast that there is no time for any appreciable heat interchange by conduction; thus the process must be considered as adiabatic. ... Experiments have verified that Laplace was right ([430]).

Gli strains ‘finiti’ sono funzioni non lineari delle derivate dei displacements.

Le equazioni di equilibrio

$$\frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} = 0 \quad (\text{A.90})$$

sono trasformate nelle seguenti tre equazioni

$$\begin{aligned} \frac{\partial \sigma_{rr}}{\partial r} + \frac{1}{r} \frac{\partial \sigma_{r\theta}}{\partial \theta} + \frac{\sigma_{rr} - \sigma_{\theta\theta}}{r} + \frac{\partial \sigma_{rz}}{\partial z} &= 0, & \frac{1}{r} \frac{\partial \sigma_{\theta\theta}}{\partial \theta} + \frac{\partial \sigma_{r\theta}}{\partial r} + \frac{2\sigma_{r\theta}}{r} + \frac{\partial \sigma_{r\theta}}{\partial z} &= 0 \\ \frac{\partial \sigma_{zz}}{\partial z} + \frac{1}{r} \frac{\partial \sigma_{z\theta}}{\partial \theta} + \frac{\partial \sigma_{zr}}{\partial r} + \frac{\sigma_{rz}}{r} &= 0 \end{aligned}$$

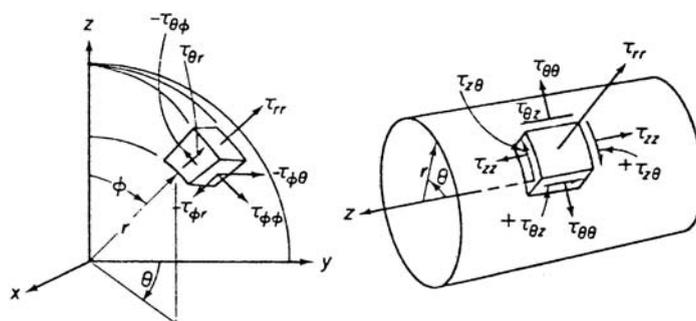


Figura A.16: Componenti del tensore degli stress in coordinate polari cilindriche.

Se vi è moto, e v_i e a_i indicano la velocità e l’accelerazione, le equazioni di moto

$$\frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} + X_i = \rho \frac{Dv_i}{Dt} = \rho a_i$$

si trasformano in

$$\begin{aligned} \rho a_r &= \frac{\partial \sigma_{rr}}{\partial r} + \frac{1}{r} \frac{\partial \sigma_{r\theta}}{\partial \theta} + \frac{\sigma_{rr} - \sigma_{\theta\theta}}{r} + \frac{\partial \sigma_{rz}}{\partial z} + F_r, & \rho a_\theta &= \frac{1}{r} \frac{\partial \sigma_{\theta\theta}}{\partial \theta} + \frac{\partial \sigma_{r\theta}}{\partial r} + \frac{2\sigma_{r\theta}}{r} + \frac{\partial \sigma_{r\theta}}{\partial z} + F_\theta \\ \rho a_z &= \frac{\partial \sigma_{zz}}{\partial z} + \frac{1}{r} \frac{\partial \sigma_{z\theta}}{\partial \theta} + \frac{\partial \sigma_{zr}}{\partial r} + \frac{\sigma_{rz}}{r} + F_z \end{aligned}$$

ove F_r, F_θ, F_z sono le componenti delle forze per unità di volume nelle direzioni r, θ e z . Le componenti dell’accelerazione

$$a_x = \frac{\partial v_x}{\partial t} + v_x \frac{\partial v_x}{\partial x} + v_y \frac{\partial v_x}{\partial y} + v_z \frac{\partial v_x}{\partial z}$$

con analoghe formule per a_y, a_z , sono trasformate in

$$\begin{aligned} a_r &= \frac{\partial v_r}{\partial t} + v_r \frac{\partial v_r}{\partial r} + \frac{v_\theta}{r} \frac{\partial v_r}{\partial \theta} - \frac{v_\theta^2}{r} + v_z \frac{\partial v_r}{\partial z}, & a_\theta &= \frac{\partial v_\theta}{\partial t} + v_r \frac{\partial v_\theta}{\partial r} + \frac{v_\theta}{r} \frac{\partial v_\theta}{\partial \theta} + \frac{v_r v_\theta}{r} + v_z \frac{\partial v_\theta}{\partial z} \\ a_z &= \frac{\partial v_z}{\partial t} + v_r \frac{\partial v_z}{\partial r} + \frac{v_\theta}{r} \frac{\partial v_z}{\partial \theta} + v_z \frac{\partial v_z}{\partial z} \end{aligned}$$

Infine, l’equazione di continuità diventa

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (\rho r v_r) + \frac{1}{r} \frac{\partial \rho v_\theta}{\partial \theta} + \frac{\partial \rho v_z}{\partial z} + \frac{\partial \rho}{\partial t} = 0$$

Per le corrispondenti espressioni in coordinate polari sferiche, si veda ad esempio [430].

Ciò che conosciamo non è molto;
quello che non conosciamo è immenso.
Pierre-Simon, de Laplace

Appendice B

Fenomeni di diffusione-reazione non lineari

I processi di convezione-diffusione e di diffusione-reazione, modellizzati matematicamente da equazioni alle derivate parziali non lineari, sono fondamentali per descrivere una grande varietà di problemi nelle scienze biologiche.

Oltre alle numerose situazioni considerate nel testo, segnaliamo i problemi relativi alla diffusione geografica delle epidemie ([62], [34]), alla distribuzione spaziale di organismi (*Biogeografia*, [861], [821], [26]), alla diffusione della cultura attraverso popolazioni diverse ([32], [201],[131], [752], [42]), alla dinamica delle popolazioni di cellule neoplastiche (diffusione di nutrienti in un tumore solido, vascolarizzazione in un tessuto tumorale, formazione di metastasi, termografia e ipertermia nei tumori, [1065], [618], [5], [965], [1], [1060]).

Per comodità, questa appendice fornisce, attraverso l'analisi di alcune equazioni 'modello', una breve introduzione matematica all'argomento. Per un approfondimento, si veda ad esempio [145], [489], [282], [283], [1030], [388], [824], [71], [448], [824], [489].

B.1 Equazione della diffusione

Una delle più importanti sorgenti di moto collettivo a livello molecolare è la *diffusione*, un risultato del continuo movimento 'random' delle singole molecole. Nei sistemi biologici la diffusione rappresenta un meccanismo di trasporto 'economico dal punto di vista metabolico', ed estremamente rapido e vitale a livello di dimensione di una singola cellula. La sua efficacia, tuttavia, come vedremo, decresce rapidamente con la distanza; da qui, la necessità di altri tipi di meccanismi, quale ad esempio la convezione, che possono operare in concomitanza.

Una ipotesi comunemente accettata, almeno in prima approssimazione, nel contesto della diffusione attraverso le membrane cellulari (cfr. ad esempio [500]) è che la velocità di flusso (rate of flow) dipenda linearmente dalla differenza di concentrazione. Si tratta, in realtà, di una ipotesi adottata in diversi altri contesti, e nota come *legge di Fick*.¹ In base a tale ipotesi il

¹Adolf Eugene Fick (1831–1879), medico e matematico. “Paradoxically, the majority of Fick’s scientific accomplishments do not depend on diffusion studies at all, but on his more general investigations of physiology. He did outstanding work in mechanics (particularly as applied to the functioning of muscles), in hydrodynamics and hemorheology, and in the visual and thermal functioning of the human body. He was one of the first to actually experiment with contact lenses on animals and then, finally, fit contact lenses to human eyes.

In his first diffusion paper, Fick (1855) codified experiments performed by Thomas Graham. Graham’s research

flusso dovuto ad un movimento random è proporzionale al gradiente nella concentrazione delle particelle (molecole, cellule, e più in generale, batteri, sostanze chimiche, individui, eccetera)

$$\mathbf{J} = -\mathcal{D} \nabla u \quad (\text{B.1})$$

ove $u(\mathbf{x}, t)$ rappresenta la concentrazione delle particelle (numero, o massa, per unità di volume) in (\mathbf{x}, t) , $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ ($n = 1, 2, 3$), $t \geq 0$, \mathbf{J} è il flusso di particelle in (\mathbf{x}, t) (numero di particelle che attraversano un'unità di area in \mathbf{x} nella direzione positiva e per unità di tempo), ed il fattore di proporzionalità \mathcal{D} è il coefficiente di diffusione (*diffusion coefficient*, o *diffusivity*). Il coefficiente di diffusione, che può dipendere da \mathbf{x} e da t , ed anche da u nel caso non lineare, è una quantità non negativa, e pertanto il segno negativo in (B.1) indica che la direzione del flusso è da zone di concentrazione maggiore a quelle di concentrazione minore.²

Applicando il principio di conservazione, o di bilancio della massa (cfr. paragrafo A.2.1), si ottiene la seguente equazione, detta equazione della diffusione (*diffusion equation*)³

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathcal{D} \nabla u) \quad (\text{B.2})$$

che, nel caso in cui \mathcal{D} è costante, può essere scritta nella forma

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \mathcal{D} \Delta u \quad (\text{B.3})$$

e nel caso unidimensionale

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \mathcal{D} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \quad (\text{B.4})$$

Ricordiamo che, in presenza di simmetria radiale in due dimensioni e sferica in tre dimensioni, l'equazione può essere scritta, rispettivamente, nelle seguenti forme

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \frac{\mathcal{D}}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial u}{\partial r} \right) & r &= (x_1^2 + x_2^2)^{1/2} \\ \frac{\partial u}{\partial t} &= \frac{\mathcal{D}}{R^2} \frac{\partial}{\partial R} \left(R^2 \frac{\partial u}{\partial R} \right) & R &= (x_1^2 + x_2^2 + x_3^2)^{1/2} \end{aligned}$$

on the diffusion of gases, largely conducted during the years 1828 to 1833 were conducted in a diffusion tube consisting of straight glass tube, one end of which is closed with a dense stucco plug. The tube is filled with hydrogen, and the end is sealed with water. Hydrogen diffuses through the plug and out of the tube, while air diffuses back through the plug and into the tube.

Fick's codified Graham's experiments through an impressive combination of qualitative theories, casual analogies, and quantitative experiments. His paper, which is refreshingly straightforward, deserves reading today. Fick's introduction of his basic ideas is almost casual: 'The diffusion of the dissolved material ... is left completely to the influence of the molecular forces basic to the same law ... for the spreading of warmth in a conductor and which has already been applied with such great success to the spreading of electricity' (Fick, 1855, p65) In other words diffusion can be described on the same mathematical basis as Fourier's law for heat conduction or Ohm's law for electrical conduction", ([link](#) 81).

²Questo è 'ragionevole', in quanto, tenendo conto del carattere random del moto, si ha, in media, una quantità maggiore di molecole che 'lasciano' una zona di concentrazione più elevata rispetto a quelle che vi ritornano. Il coefficiente di diffusione \mathcal{D} caratterizza il grado del movimento random (come sono 'mobili' le particelle), e dipende quindi dalla grandezza delle particelle, del tipo di solvente, dalla temperatura e dalle interazioni tra le molecole. La relazione (B.1) è analoga alla legge di Fourier (A.65) nella conduzione del calore, ma relazioni identiche descrivono il flusso di corrente in un campo elettrico (*legge di Ohm*), il flusso di un fluido in un mezzo poroso (*legge di Darcy*), ed il 'moment transfer' in un fluido viscoso (*legge di Newton*).

³Il nome 'diffusion' è da intendersi in senso lato. Secondo il contesto, può indicare 'dispersion', 'spreading', 'dissemination', eccetera.

L'equazione (B.2), corredata da appropriate *condizioni ai limiti* e *condizioni iniziali*, costituisce un *modello matematico* per lo studio della concentrazione $u(\mathbf{x}, t)$ in un insieme $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ e al variare del tempo t .

Per lo studio analitico e numerico di tale modello esiste una letteratura assai vasta; per un'introduzione ed un'indicazione bibliografica si veda, ad esempio, [240]. Nel seguito ci limiteremo, attraverso uno studio 'qualitativo', a 'catturare' alcune proprietà caratteristiche delle soluzioni diffusive.

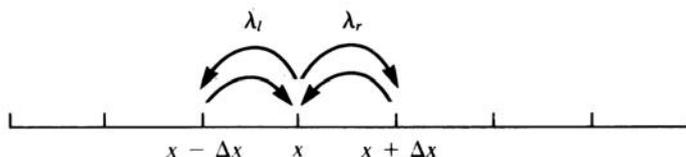


Figura B.1: Illustrazione dell'equazione della diffusione. Le particelle arrivano o partono da x con probabilità λ_l e λ_r di muoversi a sinistra o a destra.

Osservazione B.1 Considerando il movimento delle particelle come un processo stocastico (random walk), l'equazione (B.3) può essere ottenuta nel seguente modo.

Con riferimento alla Figura B.1, un insieme di particelle si muove in maniera random con passo medio di lunghezza δx ogni unità di tempo δt . Indicando con λ_l e λ_r , rispettivamente la probabilità di muoversi a sinistra e a destra, il numero $u(x, t)\delta x$ delle particelle entro il segmento $[x, x + \delta x]$ al tempo t soddisfa alla seguente equazione alle differenze

$$u(x, t + \delta t) = u(x, t) + \lambda_r u(x - \delta x, t) - \lambda_l u(x, t) + \lambda_l u(x + \delta x, t) - \lambda_l u(x, t)$$

Sviluppando in serie

$$\begin{aligned} u(x, t + \delta t) &= u(x, t) + \frac{\partial u}{\partial t} \delta t + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} \delta t^2 + \dots \\ u(x \pm \delta x, t) &= u(x, t) \pm \frac{\partial u}{\partial x} \delta x + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \delta x^2 \pm \dots \end{aligned}$$

e sostituendo nell'equazione precedente, si ottiene nel caso di $\lambda_l = \lambda_r = \frac{1}{2}$

$$\frac{\partial u}{\partial t} \delta t + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} \delta t^2 + \dots = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \delta x^2 + \frac{1}{4} \frac{\partial^4 u}{\partial x^4} \delta x^4 + \dots$$

Dividendo per δt e facendo tendere a zero δx e δt in maniera che

$$\frac{(\delta x)^2}{2\delta t} = \text{costante} = \mathcal{D} \tag{B.5}$$

si ottiene

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{(\delta x)^2}{2\delta t} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$$

che è equivalente alla (B.4).

In realtà, il procedimento precedente non è completamente 'soddisfacente', a causa dell'ipotesi (B.5). Un modo migliore e più 's sofisticato' si basa sull'equazione di Fokker-Planck (o forward Kolmogorov equation). Per tale derivazione e per l'estensione al caso $\lambda_l \neq \lambda_r$, si veda ad esempio [1023], [861]. ■

B.1.1 Alcune implicazioni dell'equazione della diffusione

Sulla base dell'analisi dimensionale dell'equazione (B.4) si ha che il coefficiente di diffusione \mathcal{D} ha le seguenti unità

$$\mathcal{D} = \frac{(\text{distanza})^2}{\text{tempo}}$$

Da tale osservazione si possono ricavare alcuni risultati che hanno implicazioni importanti nel contesto di numerosi sistemi biologici. In particolare, si ha

- (i) La distanza media attraverso la quale avviene la diffusione in un determinato tempo t è proporzionale a $(\mathcal{D}t)^{1/2}$.
- (ii) Il tempo medio richiesto per diffondere ad una distanza d è proporzionale a d^2/\mathcal{D} .

Per dare un'idea, nella Tabella B.1 sono riportati i coefficienti di diffusione per alcune importanti sostanze biologiche.

T($^{\circ}$ C)	sostanza	$\mathcal{D}(\text{cm}^2 \text{sec}^{-1})$
0	ossigeno nell'aria	1.78×10^{-1}
20	ossigeno nell'aria	2.01×10^{-1}
18	ossigeno nell'acqua	1.98×10^{-5}
25	ossigeno nell'acqua	2.41×10^{-5}
20	sucrose nell'acqua	4.58×10^{-6}
20	glycine	9.33×10^{-6}
20	ribonuclease	1.07×10^{-6}
20	myosin	0.11×10^{-6}
20	TMV	0.053×10^{-6}

Tabella B.1: Coefficienti di diffusione di alcune sostanze biologiche ricavati da [722], [1103].

Si vede, ad esempio, che per il (TMV) (tobacco mosaic virus), che ha un peso molecolare molto alto (M (g/mole) $\sim 4 \times 10^7$), contro, ad esempio, 342 del sucrose), ma con un coefficiente di diffusione piccolo, la distanza media ottenuta dalla diffusione in un secondo è circa 0.3×10^{-3} cm = $3 \mu\text{m}$. Tenendo conto che le dimensioni di una singola cellula sono approssimativamente da 1 a $10 \mu\text{m}$, si ha che, anche una molecola con peso molecolare elevato, uno dei più alti tra quelli normalmente presenti nelle cellule, impiega circa un secondo per ottenere una distribuzione uniforme nel citoplasma.

Naturalmente, le molecole con peso molecolare più piccolo si diffondono più rapidamente. Ad esempio, assumendo per l'ossigeno nell'acqua un coefficiente di diffusione medio

$$\mathcal{D}_{\text{ossigeno}} \approx 10^{-5} \text{cm}^2 \text{sec}^{-1}$$

si ha che il tempo richiesto per diffondere ad una distanza di $1 \mu\text{m}$ è di 10^{-3} sec. Ma, come mostrato nella Tabella B.2, il tempo aumenta rapidamente all'aumentare della distanza. Alla scala di strutture intracellulari la diffusione è un processo estremamente rapido e può agire come un meccanismo di trasporto economico dal punto di vista metabolico, in quanto non sottrae energia dalla cellula. A scale più grandi (a partire da 1 mm), invece, la diffusione appare inadeguata per funzioni importanti quale il trasporto di ossigeno. Le cellule del corpo umano di maggiore lunghezza sono i neuroni, alcuni dei quali possono raggiungere la lunghezza

distanza	tempo diffusione
1 $\mu\text{m}=10^{-6}$ m	10^{-3} sec
10 μm	0.1 sec
1 mm	10^3 sec \approx 15 min
1 cm	10^5 sec \approx 25 h \approx 1 giorno
1 m	10^8 sec \approx 27 anni

Tabella B.2: Tempo impiegato per la diffusione di ossigeno nell'acqua ad una determinata distanza.

di 1 m (cfr. Capitolo 2.2). Per essi, se la diffusione fosse l'unico meccanismo disponibile, il trasporto di molecole, anche di piccolo peso molecolare, richiederebbe circa 30 anni!

Per un ulteriore approfondimento sui vantaggi e le limitazioni del meccanismo di trasporto basato sulla diffusione, nonché sui modi ('size', 'shape', 'dimensionality', 'mechanochemical methods', 'circulatory systems', 'chemotaxis', 'galvanotaxis') che gli organismi 'adottano' per ridurre tali limitazioni, si veda paragrafo successivo e, più in generale, ad esempio [824],[513] e [680].

Osservazione B.2 *Una interpretazione fisica del coefficiente di diffusione è dovuta a Einstein (1905) nella sua teoria del moto Browniano. Se la molecola del soluto è 'grande' rispetto alla molecola del solvente ed è supposta di forma sferica, allora*

$$\mathcal{D} = \frac{kT}{6\pi\mu a}$$

ove k è la costante di Boltzmann, T è la temperatura assoluta della soluzione, μ il coefficiente di viscosità della soluzione, ed a il raggio della molecola del soluto. L'equazione è nota come relazione di Einstein. La costante di Boltzmann può essere espressa in termini della costante universale dei gas R e il numero di Avogadro N_A , il numero delle molecole in una mole, come $k = R/N_A$. Tenendo conto della relazione di Einstein, si ha

$$\bar{x}^2 = \frac{T}{3\pi\mu a} t$$

ove \bar{x} è la distanza media attraverso la quale avviene la diffusione in un determinato tempo t . Tale risultato ha avuto una conferma sperimentale. ■

B.1.2 Chemiotassi

In maniera schematica per chemiotassi si intende il movimento orientato di un organismo mobile indotto da un agente chimico.⁴

⁴ "The two best-understood signal transduction processes are bacterial chemotaxis and vertebrate vision. In bacterial chemotaxis, motile cells move toward attractants (such as aspartate) and away from repellent (such as fatty acids). Information from chemoreceptors in the cell membrane is processed by a transduction cascade and transmitted to the rotatory motors of the bacterial flagella... Adaptation enables bacteria to sense gradients rather than absolute concentrations of attractants and repellents. Bacterial chemotaxis reveals that highly purposeful behavior can result from the biasing of random events" ([1063]).

"Chemotaxis, unlike diffusion, directs the motion up a concentration gradient. It is not only in animal and insect ecology that chemotaxis is important. It can be equally crucial in biological processes where there are numerous examples. For example when a bacterial infection invades the body it may be attacked by movement of cells towards the source as a result of chemotaxis. Convincing evidence suggests that leukocyte cells in the blood move towards a region of bacterial inflammation, to counter it, by moving up a chemical gradient caused by the infection" ([824]).

Il fenomeno della chemiotassi può essere modellizzato mediante l'equazione della diffusione (più in generale, diffusione-convezione-reazione) accoppiata con l'equazione della diffusione relativa alla concentrazione della sostanza chimica che facilita l'attrazione o la repulsione.

Se ad esempio $a(\mathbf{x}, t)$, $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3, t \geq 0$ indica la concentrazione di una sostanza chimica (responsabile del fenomeno della chemiotassi) e $n(\mathbf{x}, t)$ indica il numero delle cellule, il 'flusso chemiotattico' può essere descritto nel seguente modo

$$\mathbf{J}_{\text{chemiotassi}} = n\chi(a)\nabla a$$

e quindi l'equazione della diffusione-chemiotassi è della forma

$$\frac{\partial n}{\partial t} = f(n) - \overbrace{\nabla \cdot n\chi(a)\nabla a}^{\text{chemiotassi}} + \overbrace{\nabla \cdot D\nabla n}^{\text{diffusione}} \quad (\text{B.6})$$

ove D è il coefficiente di diffusione delle cellule, $f(n)$ rappresenta il termine di accrescimento delle cellule e $\chi(a)$ (*chemotactic sensitivity*) è una funzione della concentrazione della sostanza chimica. Per una rigorosa derivazione dell'equazione chemiotattica si veda ad esempio [24], [861].

Dal momento che la sostanza $a(\mathbf{x}, t)$ può a sua volta diffondersi ed essere prodotta, si può avere una ulteriore equazione, ad esempio del tipo

$$\frac{\partial a}{\partial t} = g(a, n) + \nabla \cdot D_a \nabla a$$

ove D_a è il coefficiente di diffusione di a e $g(a, n)$ è il termine che descrive la sorgente o le reazioni cinetiche relative alla sostanza a .

Come mostrano i segni differenti dei due contributi nell'equazione (B.6), un aspetto importante è che, mentre la diffusione è una forza 'stabilizzante', la chemiotassi è generalmente 'destabilizzante'. Eventuali stati stazionari sono il risultato dall'equilibrio dei due effetti.

Come applicazione esemplificativa del fenomeno della chemiotassi, consideriamo un modello relativo alla *risposta dei leucociti in presenza di batteri* ([25]), che rappresenta la parte finale della risposta immunitaria (cfr. paragrafo 1.5.1).

I leucociti (globuli bianchi) rispondono ad una invasione di batteri muovendosi⁵ in funzione della presenza di un gradiente positivo di una sostanza chimica attrattiva emessa dai batteri e ingerendoli una volta raggiunti.

Vi sono tre concentrazioni da calcolare: dei batteri (b), della sostanza chimica attrattiva (a) e dei leucociti (c). Il modello matematico si basa sulle seguenti ipotesi

1. I batteri diffondono, si riproducono, e sono distrutti quando vengono in contatto con i leucociti

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \mu_b \frac{\partial^2 b}{\partial y^2} + (k_g - k_{dc})b \quad (\text{B.7})$$

ove y rappresenta la direzione spaziale di spostamento.

⁵ "Leukocytes crawl about in tissue y putting out pseudopodal extensions by which they adhere to the fibrous matrix of the tissue. In uniform chemical concentrations of chemical stimulus, their motion is that of a persistent random walk. At random times they undergo random changes in direction. The persistence time, the average time between changes of direction, is on the order of a few minutes, and the speed of migration is on the order of 2–20 $\mu\text{m}/\text{min}$. One important question is how leukocytes are able to find their bacterial targets. The answer is that they move preferentially in the direction of increasing chemoattractant gradients" ([638]).

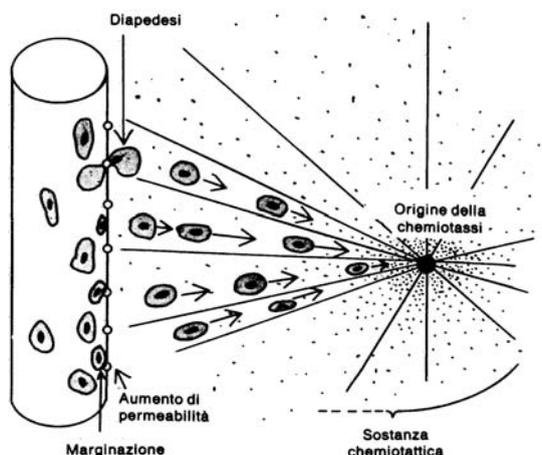


Figura B.2: Migrazione di neutrofilo per chemiotassi verso una zona di tessuto lesa ([500]). Con diapedesi è indicato il meccanismo mediante il quale i neutrofilo e i monociti possono infiltrarsi attraverso i pori delle pareti dei vasi sanguigni.

2. La sostanza chimica attrattiva è prodotta dal metabolismo dei batteri e diffonde

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D \frac{\partial^2 a}{\partial y^2} + k_p b \quad (\text{B.8})$$

3. I leucociti sono attratti secondo il meccanismo della chemiotassi dalla sostanza chimica, e allora muoiono a seguito della digestione dei batteri

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\frac{J_c}{\partial y} - (g_0 + g_1 b)c \quad (\text{B.9})$$

ove J_c ha, ad esempio, la seguente forma ([642])

$$J_c = -\mu \frac{\partial c}{\partial y} + \chi c \frac{\partial a}{\partial y}$$

con χ funzione opportuna della concentrazione a .

Per specificare le condizioni ai limiti si assume che $y = 0$ sia la superficie della pelle e che il capillare o la vena che trasporta il sangue sia a una distanza $y = L$ dalla superficie della pelle. Si assume che i batteri non possano lasciare il dominio del tessuto, sebbene la sostanza attrattiva possa diffondere nella circolazione sanguigna. I leucociti entrano nel tessuto attraverso la circolazione sanguigna a una velocità proporzionale alla densità c_b dei leucociti in circolazione. Quando è presente la sostanza chemiotattica, la velocità di emigrazione aumenta, dal momento che i leucociti che dovrebbero normalmente fluire nel flusso sanguigno tendono ad aderire alla parete del vaso e quindi emigrano nell'interstizio. A partire da tali considerazioni si hanno le

seguenti condizioni ai limiti

$$\begin{aligned} \frac{\partial b}{\partial y} &= 0 \quad \text{per } y = 0, y = L \\ \frac{\partial a}{\partial y} &= \begin{cases} 0 & \text{per } y = 0 \\ -h_a a & \text{per } y = L \end{cases} \\ J_c &= \begin{cases} 0 & \text{per } y = 0 \\ -(h_0 + h_1 a)(c_b - c) & \text{per } y = L \end{cases} \end{aligned}$$

Per un'analisi approfondita del modello precedente rinviamo a [25], [638]. Tale analisi mostra la possibilità di utilizzare il modello per interpretare il complesso meccanismo della risposta finale dell'organismo ad una infezione.

Per un approfondimento generale sul fenomeno della chemiotassi si veda ad esempio i **links** 111, 112, 113, 114.

Galvanotassi

Un fenomeno analogo alla chemiotassi è quello della galvanotassi (*galvanotaxis*) nella quale le cellule si muovono in funzione di un gradiente elettrico.⁶

Se V è un potenziale elettrico, il 'flusso galvanotattico' \mathbf{J} di cellule può essere ragionevolmente descritto come

$$\mathbf{J}_{\text{galvanotassi}} = nG(v)\nabla V$$

ove G è una funzione opportuna di V . A partire da tale definizione si può costruire un modello matematico analogo a quello della chemiotassi.

B.2 Diffusione e convezione

Supponiamo che in aggiunta al meccanismo diffusivo vi sia un movimento di massa del mezzo in cui avviene il processo di diffusione.

Se \mathbf{v} è la velocità di flusso relativo a tale movimento, indicato solitamente come moto di convezione (*convection*, o anche *advection*, *drift*), l'equazione di conservazione fornisce il seguente modello matematico

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{v}u) = \nabla \cdot (\mathcal{D}\nabla u) \quad (\text{B.10})$$

noto come *equazione di diffusione-convezione*. In generale, il vettore di velocità \mathbf{u} è determinato come soluzione delle equazioni della dinamica (cfr. Appendice A) e può dipendere da \mathbf{x} e da t (e anche da u).

Nel caso particolare in cui la velocità è costante e la geometria è unidimensionale, l'equazione di diffusione-convezione diventa

$$\frac{\partial u}{\partial t} + v \frac{\partial u}{\partial x} = \mathcal{D} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \quad (\text{B.11})$$

⁶ "The movement of certain cells can be influenced by the presence of applied electric fields and the cells tend to move in a direction parallel to the applied field. This is called galvanotaxis" ([824]).

Posto

$$\xi = x - vt; \quad \tau = t$$

si ha

$$\frac{\partial u(\xi, \tau)}{\partial t} = \frac{\partial u}{\partial \xi} \frac{\partial \xi}{\partial t} + \frac{\partial u}{\partial \tau} \frac{\partial \tau}{\partial t} = -v \frac{\partial u}{\partial \xi} + \frac{\partial u}{\partial \tau}; \quad \frac{\partial u(\xi, \tau)}{\partial x} = \frac{\partial u}{\partial \xi} \frac{\partial \xi}{\partial x} = \frac{\partial u}{\partial \xi}$$

da cui

$$\frac{\partial u}{\partial \tau} = \mathcal{D} \frac{\partial^2 u}{\partial \xi^2}$$

Pertanto, la soluzione di (B.11) può essere scritta come $u(x - vt)$, dove $u(x, t)$ è una soluzione dell'equazione della diffusione. In altre parole, nelle ipotesi fatte, il problema di diffusione-convezione può essere visualizzato come un processo di diffusione rispetto ad un sistema di riferimento che si muove con velocità v .

Nel caso generale, comunque, l'analisi matematica del modello (B.10), che è di grande rilevanza, oltre che in biologia, in numerosi altri contesti, meteorologia e inquinamento ('atmospheric pollution') per citarne alcuni, può presentare 'seri' problemi, sia dal punto di vista teorico che numerico. In effetti, il modello 'accoppia' due meccanismi fisici, trasporto e diffusione, che sono, dal punto di vista matematico, sostanzialmente differenti: il trasporto ha velocità finita, mentre è 'infinita' la velocità di diffusione. Si può intuire la possibile difficoltà numerica di descrivere contemporaneamente e in maniera adeguata ambedue i fenomeni.

Per una introduzione, in particolare dal punto di vista numerico, si veda ad esempio [368], [818], [1118], [961], [1187]. In effetti, si tratta di un campo di ricerca di estrema attualità (cfr. [181], [142], [104], [268], [269], [988], [11]).

Nel seguito illustreremo il meccanismo di diffusione-convezione attraverso una applicazione significativa nel contesto dell'ecologia.

B.2.1 Modelli di convezione-diffusione per la biodiffusione

Un problema importante nella ecologia è lo studio della distribuzione spaziale di popolazioni di animali che sono controllate principalmente dalla interferenza tra gli individui e altre condizioni dell'ambiente.⁷ Per l'analisi di tale problema sono stati proposti numerosi modelli matematici; per una panoramica si veda ad esempio [861]. Come esemplificazione, considereremo un modello di convezione e diffusione proposto in [1019].

⁷*In the lifetime of most animals there occurs a time when the site of inhabitation is abandoned in favor of migration. Thus, in an environment changing through space and time, the most probable strategy for a new individual to adapt to survive and reproduce may not necessarily consist of remaining to compete with its parents or congeners, but may rather consist of migrating elsewhere to find an empty niche to inhabit. As a result the spread of population, i.e., dispersal takes place. Such animal movement includes nomadism, whereby animals wander with no particular direction in search of sustenance, in a manner that resembles the random walk; and migration, which may be either periodic as animals move from one habitat to another in a repetitive cycle, or nonperiodic, implying a certain degree of permanence to the move. In addition, animals may display a restricted movement as they carry on their daily activities within a given domain of their habitat (home range).*

The migration and dispersal of animals, while containing subjective elements that may not be totally controlled by animals, by and large constitute a ceaseless, active effort on the part of the animal to put itself in advantageous circumstances. However, the movement of two individuals placed in the same environment is not identical. It is necessary to consider animal motion as a random variable. Nevertheless, the random motion of animals in general cannot be considered to be that of a 'simple diffuser' such as the random walker, [861].

Il modello è basato sull'ipotesi che gli animali si muovano sotto l'influenza delle seguenti forze

- (i) una forza dispersiva associata con il movimento random di animali;
- (ii) una forza attrattiva, che induce un movimento di animali verso un ambiente favorevole;
- (iii) una 'pressione' nella popolazione dovuta a interferenze tra i singoli individui.

Limitandoci al caso unidimensionale, e indicando con $S(x, t)$ la densità degli animali nel punto di coordinata x e al tempo t , si ha allora la seguente equazione di 'bilancio'

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \frac{\partial^2}{\partial x^2} [(\alpha(x) + \beta(x)S) S] + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{d\Phi}{dx} S \right) \quad (\text{B.12})$$

ove $\alpha(x) + \beta(x)S$ rappresenta la 'virtual diffusivity', dipendente dalla 'spatial inhomogeneity' e dalla 'population pressure', e Φ indica il 'potential of the environmental attraction', che induce la velocità di convezione $u(x) = -d\phi/dx$ verso regioni 'favorevoli'. Al solito, il modello si completa con opportune condizioni iniziali e ai limiti.

Per uno studio qualitativo del modello, consideriamo il caso stazionario, che si ottiene ponendo uguale a zero il secondo membro dell'equazione (B.12). Integrando rispetto a x si ha allora

$$\frac{d}{dx} [(\alpha + \beta S) S] + \frac{d\phi}{dx} S = -J(\text{costante}) \quad (\text{B.13})$$

ove J rappresenta il flusso degli individui. Se, ad esempio, la popolazione è mantenuta in una regione chiusa, tale flusso deve annullarsi. In tal caso, supponendo, ancora per semplicità, che α e β siano costanti, l'equazione (B.13) può essere ulteriormente integrata, ottenendo

$$\alpha \ln[S(x)/S_0] + 2\beta (S(x) - S_0) + (\Phi(x) - \Phi_0) = 0 \quad (\text{B.14})$$

ove S_0 e Φ_0 sono i valori corrispondenti alla posizione $x = 0$. Nel caso particolare di $\beta = 0$ (corrispondente all'ipotesi che gli animali si disperdano indipendentemente l'uno dall'altro), si ha la seguente soluzione

$$S(x) = S_0 e^{-(\Phi - \Phi_0)/\alpha} \quad (\text{B.15})$$

ossia, gli individui tendono ad aggregarsi in regioni ove l'environmental potential è basso. Quando $\beta \neq 0$, ossia sono presenti interferenze, la tendenza ad aggregarsi verso ambienti favorevoli è contrastata dalla forza della 'population pressure', che 'incoraggia' la dispersione.

Il modello precedente può essere esteso in varie direzioni. Da una parte, ad esempio, si può considerare una 'geografia' dell'ambiente più realistica (bi- o tridimensionale) e dall'altra si possono prendere in considerazione 'comunità' costituite da varie famiglie di individui, aventi una affinità 'simile' per l'ambiente e che si muovono sotto l'influenza della 'population pressure' dovuta ad interferenze sia nella medesima popolazione che tra le differenti popolazioni.

Per dare un'idea del problema nel caso di più popolazioni, consideriamo due popolazioni, di densità $S_1(x, t)$ e $S_2(t)$. La loro dinamica è allora descritta dal seguente sistema di equazioni di convezione-diffusione

$$\begin{aligned} \frac{\partial S_1}{\partial t} &= \frac{\partial^2}{\partial x^2} [(\alpha_1 + \beta_{11}S_1 + \beta_{12}S_2) S_1] + \frac{\partial}{\partial x} \left(\gamma_1 \frac{d\Phi}{dx} S_1 \right) \\ \frac{\partial S_2}{\partial t} &= \frac{\partial^2}{\partial x^2} [(\alpha_2 + \beta_{21}S_1 + \beta_{22}S_2) S_2] + \frac{\partial}{\partial x} \left(\gamma_2 \frac{d\Phi}{dx} S_2 \right) \end{aligned}$$

corredato da opportune condizioni iniziali e ai limiti.

Uno studio qualitativo del tipo di quello condotto in precedenza risulta in questo caso più complicato per il fatto che il caso stazionario è descritto da un sistema di equazioni differenziali che non possono, in generale, essere disaccoppiate. Può essere, allora, di aiuto ‘decisivo’ lo strumento numerico.

B.3 Processi di diffusione-reazione

Quando la quantità di soluto che diffonde può essere aggiunta o rimossa, a seguito di fenomeni di accrescimento, di interazione o di reazione, l’equazione (B.10) si generalizza nella seguente

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{v}u) = \nabla \cdot (D\nabla u) + f(x, t, u) \quad (\text{B.16})$$

chiamata *equazione di convezione-reazione-diffusione*. Più in generale, u può essere un vettore di dimensione $r > 1$, e allora si hanno sistemi di convezione-reazione-diffusione. Nel testo vi sono numerosi esempi di tali sistemi, con applicazioni in diversi contesti.

Nel seguito, come introduzione allo studio dell’equazione (B.16), esamineremo un caso particolare, noto in letteratura come *equazione di Fisher*.

B.3.1 Equazione di Fisher

L’equazione è stata introdotta da Fisher (1936, [392]) per studi di genetica ed ha la seguente forma

$$\frac{\partial u}{\partial t} - \nu \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = k u \left(1 - \frac{u}{\kappa}\right) \quad (\text{B.17})$$

per $x \in \mathbb{R}$ e $t \geq 0$.

Una versione più generale è stata introdotta, quasi contemporaneamente, da Kolmogorov et. al. ([662]).

L’equazione può anche essere considerata come un modello matematico per la diffusione di una popolazione con un accrescimento di tipo logistico. In tale contesto, $\nu (> 0)$ è una costante di diffusione, $k (> 0)$ è la ‘linear growth rate’, e $\kappa (> 0)$ è la *carrying capacity* dell’ambiente.

Più recentemente, l’equazione è stata utilizzata come ‘base’ per una grande varietà di modelli per lo studio di ‘gene-culture waves’ ([201], [32]), nonché in problemi di neurofisiologia, di teoria delle reazioni chimiche e del controllo del traffico.

Rinviando per una panoramica più completa delle ricerche relative all’equazione (B.17), ad esempio, a [145], [489], [388], [1030], nel seguito studieremo l’equazione come un ‘modello’ di un sistema fisico che presenta una diffusione lineare ed un accrescimento (growth) non lineare e come una ‘equazione prototipo’ che ammette soluzioni di tipo ‘traveling wave’.

Introducendo le quantità

$$x^* = \left(\frac{k}{\nu}\right)^{\frac{1}{2}} x, \quad t^* = kt, \quad u^* = \kappa^{-1}u$$

l’equazione (B.17) può essere scritta nella seguente forma adimensionata (ove per brevità si è eliminato l’asterisco)

$$u_t - u_{xx} = u(1 - u), \quad x \in \mathbb{R}, \quad t > 0 \quad (\text{B.18})$$

In un problema omogeneo nello spazio si ha lo stato stazionario $u = 0$ (corrispondente ad una soluzione instabile) e lo stato stazionario $u = 1$ (soluzione stabile). E' allora appropriato cercare soluzioni dell'equazione (B.18) per le quali

$$0 \leq u \leq 1 \quad (\text{B.19})$$

Inoltre, si cercano soluzioni per le quali tutte le derivate di u si annullano per $|x| \rightarrow \infty$ e

$$\lim_{x \rightarrow -\infty} u(x, t) = 1, \quad \lim_{x \rightarrow \infty} u(x, t) = 0, \quad t \geq 0 \quad (\text{B.20})$$

Dal punto di vista fisico, la prima condizione implica che la densità della popolazione ha il suo massimo valore per $x \rightarrow -\infty$, mentre per $x \rightarrow \infty$ la popolazione ha valore zero.

Si può dimostrare (cfr. [662]) che per tutti i valori iniziali del tipo $0 \leq u(x, 0) \leq 1, x \in \mathbb{R}$, le soluzioni (con le condizioni imposte) rimangono limitate, ossia

$$0 \leq u(x, t) \leq 1, \quad x \in \mathbb{R}, \quad t > 0 \quad (\text{B.21})$$

Esamineremo ora l'esistenza di soluzioni di tipo 'traveling wave'.

Ricordiamo che una soluzione 'traveling wave' è una soluzione della forma

$$u(x, t) = U(\xi), \quad \xi = x - ct \quad (\text{B.22})$$

dove la velocità di propagazione dell'onda c è da determinare e la forma dell'onda $U(\xi)$ soddisfa le condizioni ai limiti (B.20) per $\xi \rightarrow \pm\infty$.

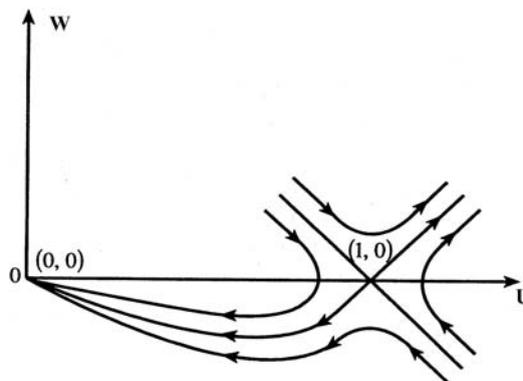


Figura B.3: Traiettorie del piano delle fasi per $c > 2$.

Sostituendo (B.22) in (B.18) si ottiene la seguente equazione differenziale ordinaria non lineare

$$\frac{d^2U}{d\xi^2} + c \frac{dU}{d\xi} + U(\xi) - U^2(\xi) = 0 \quad (\text{B.23})$$

che, posto $dU/d\xi = W$, è equivalente al seguente sistema differenziale

$$\frac{dU}{d\xi} = W, \quad \frac{dW}{d\xi} = U(U - 1) - cW \quad (\text{B.24})$$

o anche alla seguente equazione differenziale

$$\frac{dW}{dU} = \frac{U(1-U) - cW}{W}$$

Il sistema (B.24) ha una semplice interpretazione nel piano delle fasi (cfr. per un'introduzione Appendice C). I punti singolari del sistema sono le soluzioni delle equazioni

$$W = 0, \quad U(U-1) - cW = 0$$

ossia i punti $(U, W) = (0, 0)$ e $(1, 0)$ che rappresentano gli stati stazionari. Per esaminare la natura di tali punti, si considerano gli autovalori della matrice Jacobiana del sistema (B.24)

$$J(U, W) = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 2U-1 & -c \end{bmatrix}$$

Gli autovalori della matrice $J(u, w)$ in $(0, 0)$ sono le radici dell'equazione

$$\begin{vmatrix} 0 - \lambda & 1 \\ -1 & -(c + \lambda) \end{vmatrix} = 0 \quad \Rightarrow \quad \lambda = -\frac{1}{2} \left[c \mp \sqrt{c^2 - 4} \right]$$

Tali autovalori sono reali e distinti se il discriminante $\Delta = c^2 - 4 > 0$. In accordo alla teoria dei sistemi dinamici, l'origine è un *nodo* stabile per $c = c_{\min} = 2$ e quando $c = c_{\min}$ si tratta di un nodo degenerato. Le traiettorie del piano delle fasi dell'equazione (B.23) per la soluzione 'traveling wavefront' per $c > 2$ sono rappresentate in Figura B.3). Vi è un'unica separatrice (separatrix) che congiunge il nodo stabile $(0, 0)$ con il punto $(1, 0)$, che come vedremo è un punto sella. Se $c^2 < 4$, gli autovalori sono complessi con parte reale negativa, e quindi la curva è una spirale stabile. Di conseguenza, la U oscilla in vicinanza all'origine.

Gli autovalori della matrice $J(1, 0)$ sono le radici dell'equazione

$$\begin{vmatrix} 0 - \lambda & 1 \\ 1 & -(c + \lambda) \end{vmatrix} = 0 \quad \Rightarrow \quad \lambda = -\frac{1}{2} \left[-c \pm \sqrt{c^2 + 4} \right]$$

ossia, sono reali e di segno opposto e quindi $(1, 0)$ è un punto sella.

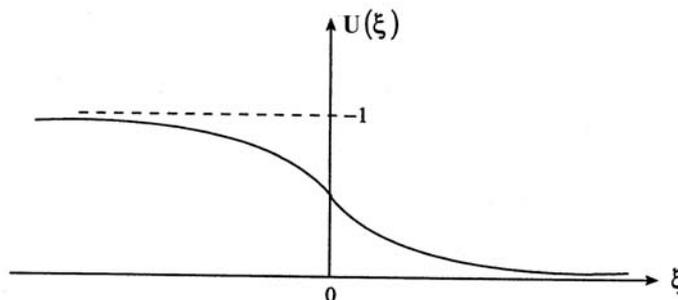


Figura B.4: Soluzione 'traveling wave'.

Infine, la soluzione 'traveling wave' $U(\xi)$ dell'equazione di Fisher per $c > 2$, che soddisfa le condizioni ai limiti (B.20), è una funzione decrescente monotona di ξ quando la sua derivata

prima si annulla per $\xi \rightarrow \mp\infty$. Chiaramente, questa corrisponde alla ‘separatrice’ che congiunge i punti singolari $(1, 0)$ e $(0, 0)$, come mostrato in Figura B.3. Una tipica soluzione ‘traveling wave’ $U(\xi)$ per $c \geq 0$ è indicata in Figura B.4. D’altra parte, se $c < 2$, vi sono soluzioni ‘traveling wave’, ma esse non sono fisicamente accettabili in quanto $U(\xi) < 0$ per valori di ξ e U segue una spirale intorno all’origine.

Una questione chiave a questo punto consiste nell’esaminare quale tipo di condizioni iniziali $u(x, 0)$ per l’equazione originaria (B.18) evolve in una soluzione ‘traveling wave’ e, se esiste una tale soluzione, qual è la sua velocità ‘wave’ c . Tale problema e le sue generalizzazioni sono state ampiamente studiate dal punto di vista analitico (a partire da Kolmogorov et al. [662]). In particolare se le condizioni iniziali sono definite nel modo seguente

$$u(x, 0) = u_0(x) \geq 0, \quad u_0(x) = \begin{cases} 1, & \text{se } x \leq x_1 \\ 0, & \text{se } x \geq x_2 \end{cases} \quad (\text{B.25})$$

dove $x_1 < x_2$ e $u_0(x)$ è continua in $[x_1, x_2]$, allora la soluzione $u(x, t)$ evolve come una soluzione ‘traveling wave’ con la velocità *minima* $c_{\min} = 2$ (uguale a $2(\nu k)^{1/2}$ nel caso dell’equazione non adimensionata (B.17)). Per valori iniziali di tipo differente, la soluzione dipende in maniera critica dal comportamento della $u(x, 0)$ per $x \rightarrow \pm\infty$.

Terminiamo, ricordando che è possibile dimostrare (cfr. ad esempio [824]) che la soluzione ‘traveling wave’ dell’equazione (B.18)

$$u(x, t) = U(\xi), \quad \xi = x - ct$$

ove c è la velocità della ‘wave’ è *asintoticamente stabile*, ossia una piccola perturbazione imposta al sistema al tempo $t = 0$ decade a zero per $t \rightarrow \infty$.

Nel paragrafo successivo il meccanismo di convezione-diffusione-reazione è illustrato mediante un’importante applicazione nella protezione dell’ambiente.

B.3.2 Modello di formazione di biobarriere

Il controllo dell’inquinamento delle acque sotterranee è, notoriamente, un problema di grande rilevanza e complicazione. Molti tipi di contaminanti organici possono essere eliminati mediante l’utilizzo di opportuni batteri ([211]), ma per altri, quali quelli derivati da metalli pesanti (rame, nickel, zinco) e arsenico, un’idea più promettente può essere quella di creare delle ‘biobarriere’ ([607], [54]).

In maniera schematica, le biobarriere (cfr. Figura B.5) sono delle barriere in situ che sono create mediante la stimolazione della crescita di microbi ‘biofilm-forming’⁸ già presenti o introdotti nella falda acquifera. Come la biomassa formata dai microbi cresce, essa ‘chiude’ i pori del mezzo poroso che contiene la falda, riducendo la conduttività idraulica e le proprietà di trasporto della massa ([290]). Scegliendo adeguatamente dove ‘to plug’ (tappare) il mezzo poroso, è possibile prevenire la migrazione dei contaminanti sotterranei provenienti da ‘hazardous waste sites’. Naturalmente, se possibile, la biobarriera è scelta in modo che non solo impedisca il passaggio dei contaminanti, ma che proceda anche alla loro degradazione.

⁸*Biofilm is composed of millions of microorganisms (bacteria, fungi, algae, and protozoa) that accumulate on surfaces in aqueous environments. These film-forming microbes excrete a glue-like substance that anchors them to materials such as metals, plastics, tissue, and soil particles. Once anchored to a surface, biofilm microorganisms carry out a variety of detrimental or beneficial reactions, depending on the surrounding conditions, cfr. link 82.*

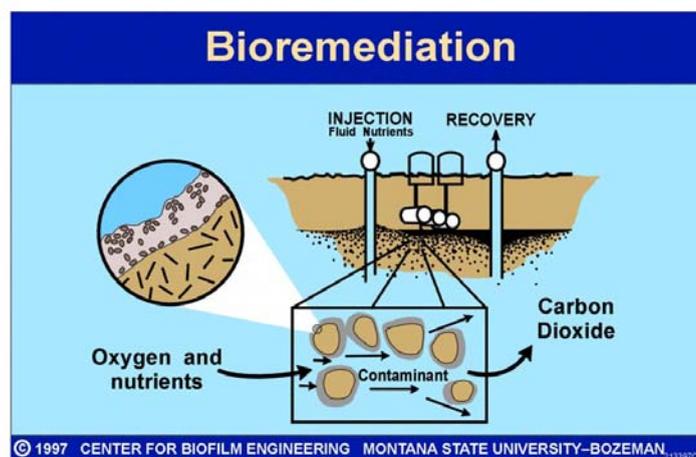


Figura B.5: Rappresentazione schematica di una biobarriera ([link 82](#)).

Nella costruzione di biobarriere i modelli matematici possono essere di grande aiuto per comprendere, a partire dai dati sperimentali, il meccanismo del flusso, del trasporto del soluto, delle reazioni biologiche e chimiche, dell'accumulazione di biofilm, e della degradazione naturale nel mezzo poroso.

Schematizziamo il problema fisico mediante un sistema a tre fasi, costituito da una fase liquida, una fase solida (materiale roccioso), ed una fase 'biofilm'. Anche se il biofilm può essere considerato come una parte della fase solida, è, dal punto di vista modellistico, più semplice considerarlo come una fase separata.

Le quattro specie molecolari presenti nel mezzo poroso sono i microbi che formano il biofilm, indicato con M ; i contaminanti o nutrienti solubili, indicati con N ; e l'acqua e la roccia. Supporremo che le interazioni nel sistema possano avvenire soltanto tra le specie dei microbi e dei nutrienti. Per semplicità, considereremo per il flusso una geometria unidimensionale.

Indicando con $h(x, t)$ la quota piezometrica (cfr., ad esempio, [82]), il flusso nella falda acquifera è descritto dalla seguente equazione, che è ricavata dalla legge di Darcy

$$S_S \frac{\partial h}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x} \left(K \frac{\partial h}{\partial x} \right) = f \quad (\text{B.26})$$

ove S_S è la 'specific storage', K la 'saturated conductivity' e f rappresenta sorgenti (positive o negative). La quantità

$$v = -K \frac{\partial h}{\partial x}$$

corrisponde alla velocità dell'acqua.

Il trasporto e la reazione dei nutrienti e l'accrescimento dei microbi sono descritti dalle seguenti equazioni (cfr. [22]), nelle quali si tiene conto soltanto delle fasi liquide e biofilm, in quanto si suppone che la 'solid rock matrix' sia stazionaria e che la diffusione dei microbi e dei

nutrienti nella fase solida sia trascurabile.

$$\frac{\partial}{\partial t} (\Phi^B \rho_M) = r_M(\rho_M, \rho_N) \quad (\text{B.27})$$

$$\frac{\partial}{\partial t} (\Phi^L \rho_N) + \frac{\partial}{\partial x} (v \rho_N) - \frac{\partial}{\partial x} \left(D_N \frac{\partial \rho_N}{\partial x} \right) = r_N(\rho_M, \rho_N) \quad (\text{B.28})$$

ove ρ_i ($i = M, N$) rappresenta la ‘intrinsic mass density’ dei microbi, e rispettivamente dei nutrienti e, per un flusso costituito da un singolo fluido, $\Phi^L = V_L/(V_L + V_B)$ e $\Phi^B = V_B/(V_L + V_B)$, ove V_L e V_B rappresentano i volumi occupati, rispettivamente, dal liquido e dal biofilm; D_N è il coefficiente di dispersione idrodinamica per i nutrienti e r_i rappresenta la ‘total rate’ alla quale la specie i viene prodotta attraverso le reazioni e le sorgenti.

Le equazioni alle derivate parziali e ordinarie (B.26)–(B.28), corredate da opportune condizioni ai limiti e a valori iniziali costituiscono il modello matematico per il problema fisico considerato.

Tra i vari aspetti che caratterizzano il modello e che contribuiscono a rendere ‘complicata’ la sua risoluzione, ci limitiamo a sottolineare il più importante per le finalità del modello: la ‘saturated hydraulic conductivity’ K dipende dalla concentrazione del biofilm, una delle incognite del problema. La ‘forma’ di tale dipendenza è da ‘costruire’ sulla base di opportuni dati sperimentali.

In effetti, anche nella forma ‘semplificata’ che abbiamo presentato, il modello presenta dal punto di vista matematico e numerico ‘serie’ difficoltà. Per una trattazione numerica si veda, ad esempio, [818], [214].

Naturalmente, le difficoltà (e l’interesse per un matematico!) aumentano se il modello è reso ‘più realistico’ introducendo, ad esempio, una geometria tridimensionale, la possibilità di ‘frontiere libere’ (superfici di separazione tra ‘asciutto’ e ‘bagnato’), flusso non lineare, deformabilità del mezzo poroso, eccetera.

In verità, non è la conoscenza, ma l’imparare, non il possesso, ma la produzione,
non essere qui, ma il recarsi là, che fornisce il maggior piacere.
Quando ho compreso completamente qualcosa, allora l’abbandono e mi muovo nel buio;
infatti, l’uomo è così insaziabilmente curioso che, quando egli ha completato una casa,
piuttosto che abitarvi tranquillamente egli incomincia a costruirne un’altra.
Lettera di C. F. Gauß a W. Bolyai (2 settembre 1808)

Whatever complexity means,
most people agree that biological systems have it.
Frauenfelder, Wolynes [419]

Appendice C

Reazioni biochimiche

In questa Appendice vengono presi in esame, in forma più organica, alcuni aspetti fondamentali della fisiologia della cellula.

La cellula rappresenta l'unità fondamentale della vita nell'organismo e ciascun organo è essenzialmente un aggregato di cellule differenti, unite tra loro da strutture intercellulari di sostegno.¹

Pur differenti tra loro per le funzioni a cui sono adibite, le varie cellule dell'organismo hanno alcune caratteristiche fondamentali in comune. Per esempio, ogni cellula richiede una certa quantità di nutrimento per il mantenimento della propria vita e tutte utilizzano in maniera pressoché identica le stesse sostanze nutritive. Tutte le cellule utilizzano l'ossigeno come una delle principali sostanze da cui traggono energia: l'ossigeno si combina con i carboidrati, i grassi, o le proteine per liberare l'energia richiesta per il funzionamento delle cellule. I meccanismi generali sono fondamentalmente gli stessi in tutte le cellule, e tutte le cellule liberano i prodotti finali delle loro reazioni chimiche nei liquidi circostanti.

Nel seguito esamineremo in particolare i meccanismi corrispondenti all'azione degli *enzimi*, con l'usuale intento di mostrare l'interesse dello strumento matematico.

Per un approfondimento delle nozioni introdotte, e per altri aspetti importanti della *fisiologia cellulare*, quali la *omeostasi cellulare* (diffusione attraverso la membrana, sistemi reazione-diffusione, trasporto mediato da vettori (carrier-mediated transport, facilitated diffusion), trasporto attivo, potenziale di membrana, elettrodiffusione, equazione di Nernst, osmosi, controllo del volume cellulare, canali ionici (membrane ion channels)), l'*eccitabilità della membrana*, la *dinamica del calcio*, la *comunicazione intracellulare* (sinapsi chimiche), il *controllo del ciclo cellulare* (duplicazione della cellula), rinviamo ad esempio a [638],[15], [1063],[824]. Si tratta

¹Cells can do lots of wonderful things. Individually they can move, contract, excrete, reproduce signal or respond to signals, and carry out the energy transactions necessary for this activity. Collectively they perform all the numerous functions of any living organism necessary to sustain life. Yet all of what cells do can be described in terms of a few basic natural laws. The fascination with cells is that although the rules of behaviour are relatively simple, they are applied to an enormously complex network of interacting chemicals and substrates. The effort of many lifetimes has been consumed in unraveling just a few of these reaction schemes, and there are many more mysteries yet to be uncovered ([638]).

di campi di ricerca importanti nella moderna biochimica, per i quali lo strumento matematico è destinato ad avere una crescente importanza.²

C.1 Cinetica chimica; legge di massa azione

La legge fondamentale di una reazione chimica è la cosiddetta *legge di massa azione* (law of mass action), che descrive la velocità (rate) di reazione con la quale le macromolecole, o semplicemente degli ioni, interagiscono per formare combinazioni chimiche differenti. Alla definizione della legge premettano alcune considerazioni generali sulla *cinetica chimica*.

La cinetica chimica è la branca della chimica che tratta la velocità e il meccanismo di una reazione chimica allo scopo di scoprire e spiegare i fattori che influenzano la velocità e il modo nel quale procede la reazione³. Una reazione che avviene in una *singola fase* può essere caratterizzata in ogni punto dalle seguenti variabili: la *velocità*, la *concentrazione* delle specie chimiche, e una *variabile termodinamica*: l'energia interna o la temperatura.

Un sistema chimico è chiamato *uniforme* se non vi sono variazioni spaziali entro il sistema. Nella breve introduzione che presenteremo nel seguito assumeremo che il sistema chimico considerato sia omogeneo, uniforme e con volume e temperatura costanti. In particolare, studieremo l'evoluzione del sistema nel tempo, e le variabili usate per lo studio di tale evoluzione saranno le *concentrazioni* delle specie interessate alle reazioni. Tali variabili sono chiamate *variabili di stato*. In definitiva, la *cinetica chimica studia il modo nel quale una sistema reagente passa da uno stato ad un altro e il tempo richiesto per effettuare tale transizione*.

Nel seguito utilizzeremo notazioni e idee che sono tipiche nella chimica cinetica e nella stechiometria⁴; supporremo il sistema composto da N specie chimiche $\mathcal{M}_1, \mathcal{M}_2, \dots, \mathcal{M}_N$. Per esempio, la reazione chimica



consiste di tre specie $\mathcal{M}_1 = \text{H}_2\text{O}$, $\mathcal{M}_2 = \text{H}_2$, e $\mathcal{M}_3 = \text{O}_2$. Una reazione chimica è usualmente scritta nella forma

$$\sum_{i=1}^N \nu_i \mathcal{M}_i = 0 \quad (\text{C.2})$$

²Con riferimento in particolare al ciclo cellulare: “We are a long way from a complete understanding of the biochemistry of the cell cycle. Here we have seen a few of the main players, although there are major portions of the cell cycle that are still a mystery. With the modern development of biochemistry, many similar stories relating to regulation of cell function are being unfolded. It is likely that in the coming years many of the details of this story will change and many new details will be added. However, the basic modeling process of turning a verbal description into a mathematical model and the consequent analysis of the model will certainly remain an important tool to aid our understanding of these complicated and extremely important processes. Furthermore, as the details of the stories become more complicated (as they are certain to do), mathematical analysis will become even more important in helping us understand how these processes work ([638]).

³One reason for studying the rates of reactions is the practical importance of being able to predict how quickly a reaction mixture approaches equilibrium. The rate might depend on variables under our control, such as the pressure, the temperature, and the presence of a catalyst, and we may be able to optimize it by the appropriate choice of conditions. Another reason is that the study of reaction rates leads to an understanding of the **mechanisms** of reactions, their analysis into a sequence of elementary reactions (P.W. Atkins [52]).

⁴La *stechiometria* è quella parte della chimica che tratta i rapporti ponderali fra gli atomi nei composti e fra molecole ed atomi nelle reazioni chimiche.

ove ν_i sono i *coefficienti stechiometrici* delle specie \mathcal{M}_i nell'equazione di bilancio della reazione. La reazione (C.1) può essere scritta nella seguente forma



Per convenzione, diremo che una specie \mathcal{M}_i è un *reagente* se $\nu_i < 0$ e un *prodotto* se $\nu_i > 0$, per $i = 1, 2, \dots, N$. La notazione (C.2) può essere generalizzata per descrivere un *sistema* di R reazioni, ossia

$$\sum_{i=1}^N \nu_{ij} \mathcal{M}_i = 0, \quad j = 1, 2, \dots, R \quad (\text{C.3})$$

ove ν_{ij} sono i coefficienti stechiometrici delle specie \mathcal{M}_i nella reazione j -ma, per $i = 1, 2, \dots, N$ e $j = 1, 2, \dots, R$. Osserviamo che dall'equazione stechiometrica (C.2) si ha:

$$\frac{\delta n_i}{\delta n_k} = \frac{\nu_i}{\nu_k}, \quad 1 \leq i \leq N, \quad 1 \leq k \leq N$$

dove δn_i rappresenta un cambiamento nel numero di moli delle specie \mathcal{M}_i nel sistema chimico. Nell'esempio (C.1), per ogni mole⁵ di acqua che è decomposta per elettrolisi, si ha la generazione di una mezza-mole di ossigeno e di una mole di idrogeno.

Definizione C.1 (velocità di reazione) *La velocità di reazione $r_i(t)$, $i = 1, 2, \dots, N$, è la velocità con cui varia la concentrazione di una specie fissata \mathcal{M}_i interessata alla reazione.*

Se $c_i(t)$ è la funzione che rappresenta la concentrazione della specie \mathcal{M}_i al tempo t , allora $r_i(t) = dc_i(t)/dt$. Nella reazione (C.1) si ha

$$r_1(t) = \frac{dc_1}{dt}(t) = -\frac{dc_2}{dt}(t) = -2 \frac{dc_3}{dt}(t)$$

cioè $r_1(t) = -r_2(t) = -2r_3(t)$. La velocità di reazione, a temperatura fissata T , è funzione soltanto delle concentrazioni delle varie specie, e quindi può essere espressa nella forma

$$r(t) = K_T f(c_1(t), c_2(t), \dots, c_N(t)) \quad (\text{C.4})$$

L'indice T della costante K indica che tale costante può dipendere dalla temperatura T alla quale avviene la reazione, ma che è indipendente dalla concentrazione. Una forma usualmente utilizzata, nota come legge di Arrhenius (1889) è la seguente

$$K_T = A e^{-E/RT}$$

ove A e E sono costanti indipendenti dalla temperatura.

Uno dei principali scopi della chimica sperimentale consiste nell'ottenere la forma dell'espressione (C.4). La procedura usuale consiste nel postulare una particolare forma e nel pianificare opportune sperimentazioni per validare tale scelta. Si vede, quindi, che dal punto

⁵Si definisce *mole* la quantità di materia di un sistema che contiene tante unità elementari quanti atomi sono contenuti in 0.012Kg di ¹²C. Tale numero è il *numero di Avogadro*: $6.02204 \cdot 10^{23}$.

di vista matematico il principale problema della cinetica chimica è un *problema inverso*, cioè un *problema di identificazione* del modello⁶.

Una forma particolare delle funzioni (C.4) è la seguente

$$r(t) = K_T [c_1(t)]^{\alpha_1} [c_2(t)]^{\alpha_2} \cdots [c_N(t)]^{\alpha_N} \quad (\text{C.5})$$

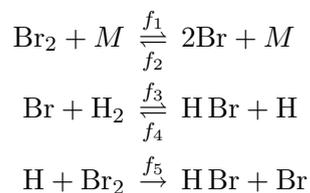
ove $K_T, \alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_N$ sono costanti da identificare. Il numero $\alpha = \alpha_1 + \alpha_2 + \dots + \alpha_N$ viene anche detto *ordine della reazione*, mentre α_i è l'ordine della reazione rispetto alla componente \mathcal{M}_i .

Nel caso del sistema di reazioni (C.3) si può associare ad ogni reazione una funzione f_j delle N concentrazioni $c_i(t)$ tale che

$$\frac{dc_i}{dt}(t) = \sum_{j=1}^R \nu_{ij} f_j(c_1(t), c_2(t), \dots, c_N(t)) \quad (\text{C.6})$$

per $i = 1, 2, \dots, N$. Le funzioni f_1, f_2, \dots, f_R definiscono la cinetica del sistema. Noti i valori delle concentrazioni $c_i(t)$ ad un valore iniziale t_0 , l'evoluzione del sistema è allora descritta dalle soluzioni di un *problema a valori iniziali*. Il modello ottenuto è noto come *modello deterministico di massa e azione* della reazione⁷.

Come illustrazione, consideriamo la classica reazione $\text{H}_2 + \text{Br}_2 \xrightarrow{f} 2\text{HBr}$ tra idrogeno e bromo per formare bromuro di idrogeno HBr. Tale reazione è basata sul seguente meccanismo, costituito da un insieme di *reazioni elementari*, ognuna delle quali coinvolge solo una o due molecole⁸



ove M è H_2 o Br_2 . *Sperimentalmente*, si è determinato che le funzioni di velocità f_j delle

⁶Rate laws have two main applications. A practical application is that one we know the rate law and the rate constant we can predict the rate of reaction from the composition of the mixture. The theoretical application of a rate law is that it is a guide to the mechanism of the reaction, and any proposed mechanism must be consistent with the observed rate law (P. W. Atkins).

⁷La prima equazione cinetica di tipo massa e azione fu introdotta da Wilhelmy (1850) per lo studio della velocità di mutarotazione di zuccheri; la legge di massa e azione fu suggerita da Gulberg & Waage (1867). Sottolineiamo che la legge di massa e azione è un *postulato* nella teoria fenomenologica della cinetica delle reazioni chimiche. In altre parole, non è una legge nel senso che è inviolabile, ma piuttosto è un modello utile, quali ad esempio la legge di Ohm o la legge di Newton sul trasferimento di calore. Come un modello, vi possono essere situazioni nelle quali non è valida. Per esempio, ad alte concentrazioni, al raddoppio della concentrazione di un reagente non corrisponde necessariamente il raddoppio della velocità della reazione totale, e a una concentrazione estremamente bassa, può non essere appropriato rappresentare una concentrazione come una variabile continua.

⁸The chemical equation for an elementary reaction has a different significance from that for an overall reaction. It specifies the individual event, not merely the overall, net stoichiometry. Which meaning should be ascribed to the arrow \rightarrow will always be clear from the context (P. W. Atkins).

reazioni elementari sono della forma

$$\begin{aligned}f_1(c_1(t), \dots, c_5(t)) &= K_1 c_2(t) [c_1(t) + c_2(t)] \\f_2(c_1(t), \dots, c_5(t)) &= K_2 [c_5(t)]^2 [c_1(t) + c_2(t)] \\f_3(c_1(t), \dots, c_5(t)) &= K_3 c_5(t) c_1(t) \\f_4(c_1(t), \dots, c_5(t)) &= K_4 c_3(t) c_4(t) \\f_5(c_1(t), \dots, c_5(t)) &= K_5 c_4(t) c_2(t)\end{aligned}$$

ove $\mathcal{M}_1 = \text{H}_2$, $\mathcal{M}_2 = \text{Br}_2$, $\mathcal{M}_3 = \text{HBr}$, $\mathcal{M}_4 = \text{H}$ e $\mathcal{M}_5 = \text{Br}$. In corrispondenza, si ha:

$$\begin{aligned}r_3(t) &= \frac{dc_3}{dt} = \sum_{j=1}^5 \nu_{3j} f_j(c_1(t), c_2(t), \dots, c_5(t)) \\&= 0 \cdot f_1(c_1(t), \dots, c_5(t)) + 0 \cdot f_2(c_1(t), \dots, c_5(t)) \\&\quad + f_3(c_1(t), \dots, c_5(t)) - f_4(c_1(t), \dots, c_5(t)) + f_5(c_1(t), \dots, c_5(t)) \\&= K_3 c_5(t) c_1(t) - K_4 c_3(t) c_4(t) + K_5 c_4(t) c_2(t)\end{aligned}$$

In modo analogo si costruiscono le equazioni differenziali relative alle concentrazioni delle altre componenti della reazione.

Nello studio del comportamento delle soluzioni di un sistema cinetico ha particolare importanza l'analisi della *stabilità* del sistema. Nel successivo paragrafo richiameremo alcune nozioni introduttive.

C.2 Stabilità dei sistemi differenziali del primo ordine

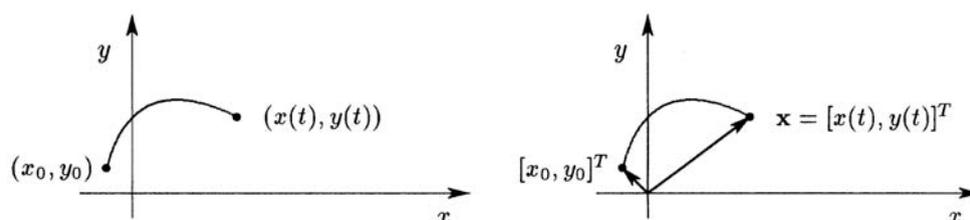
Consideriamo come riferimento il seguente sistema differenziale

$$\frac{dx}{dt} = f_1(x, y) \tag{C.7a}$$

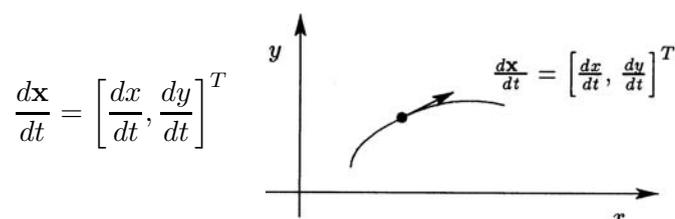
$$\frac{dy}{dt} = f_2(x, y) \tag{C.7b}$$

ove le funzioni $f_i(x, y)$, $i = 1, 2$ sono funzioni continue e derivabili rispetto alle variabili x e y , e che non dipendono esplicitamente dalla variabile t . Per quest'ultimo motivo il sistema viene detto *autonomo*, intendendo con ciò che il modello rappresentato dal sistema differenziale non prevede influenze esterne. Una soluzione particolare del sistema (C.7) è una coppia di funzioni $x(t)$, $y(t)$ che verificano le equazioni differenziali (C.7a) e (C.7b) e inoltre per t_0 e x_0, y_0 fissati sono tali che $x(t_0) = x_0$, $y(t_0) = y_0$. Queste ultime condizioni sono usualmente chiamate le *condizioni iniziali* e il problema della ricerca della soluzione del sistema (C.7) con fissate condizioni iniziali viene detto un *problema a valori iniziali* o anche un *problema di Cauchy*. Nelle ipotesi fatte sulle funzioni $f_i(x, y)$, $i = 1, 2$, si può dimostrare (cfr. [240] Capitolo 7) che tale problema ha una ed una sola soluzione, almeno per t sufficientemente vicino a t_0 ; se, in aggiunta alle ipotesi fatte, si riesce a provare che le derivate parziali delle funzioni f_i sono limitate per ogni coppia di punti (x, y) , allora la soluzione esiste per ogni tempo t , ossia, come si dice, si ha una soluzione *globale*.

Un modo intuitivo di esaminare il comportamento qualitativo di una soluzione $x(t), y(t)$ del sistema (C.7) consiste nel pensare, per ogni t fissato, la coppia di valori $(x(t), y(t))$ come un punto di coordinate x e y in un sistema di coordinate cartesiane ortogonali o, equivalentemente, come il *vettore di posizione* $\mathbf{x}(t) = [x(t), y(t)]^T \in \mathbb{R}^2$ avente come estremi l'origine $(0, 0)$ del sistema di riferimento e il punto $(x(t), y(t))$.



Al variare di t , il punto $x(t), y(t)$ descrive una *traiettoria* che rappresenta graficamente la soluzione del sistema di equazioni in considerazione. Il vettore



rappresenta la *variazione istantanea* in x e in y e può essere, come mostrato in figura, rappresentato da un vettore con origine nel punto $(x(t), y(t))$ e tangente alla curva soluzione. Tale vettore è anche chiamato il *vettore velocità*. Il sistema (C.7) può allora essere rappresentato nella seguente forma vettoriale

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{x})$$

ove la funzione vettoriale $\mathbf{F} = [f_1, f_2]^T$ assegna un vettore ad ogni punto \mathbf{x} nel piano. In definitiva, assegnare un sistema differenziale del tipo (C.7) significa assegnare un “campo” di direzioni \mathbf{F} , che, nel caso in cui il sistema sia supposto autonomo, è invariante nel tempo. Una particolare soluzione passante per il punto (x, y) deve avere il vettore $\mathbf{F}(x, y)$ come sua tangente. Il campo \mathbf{F} , chiamato *piano delle fasi* (*phase-plane portrait*) è ovviamente utile per avere un’idea qualitativa del comportamento delle soluzioni.

Per costruire un piano delle fasi si sceglie opportunamente un insieme di punti (x, y) e si disegna in corrispondenza a ciascuno di tali punti il vettore $[f_1(x, y), f_2(x, y)]^T$. La lunghezza di ciascun vettore è per definizione data da $[f_1(x, y)^2 + f_2(x, y)^2]^{1/2}$. In pratica, tuttavia, se si è interessati soltanto a stabilire il campo delle direzioni, i vettori vengono più convenientemente assunti della stessa lunghezza.

Nel piano delle fasi è importante stabilire la posizione dei punti in cui il vettore $[f_1(x, y), f_2(x, y)]^T$ è il vettore nullo. In tali punti, chiamati *punti stazionari*, o *punti di equilibrio* o

anche *punti singolari*, si ha $\dot{x} = dx/dt = 0$ e $\dot{y} = dy/dt = 0$ e quindi in corrispondenza ad essi le variazioni delle funzioni $x(t)$ e $y(t)$ risultano nulle.

Più in generale, si possono considerare i luoghi dei punti (x, y) nei quali si ha $\dot{x} = 0$ (e quindi il vettore direzionale è parallelo all'asse y) oppure $\dot{y} = 0$ (vettore direzionale parallelo all'asse x). Tali luoghi vengono indicati usualmente con il termine *linee di pendenza nulla* (*nullcline*, o anche *null isocline*; con *isocline* si indicano più in generale i luoghi dei punti nei quali le derivate hanno lo stesso valore). Più precisamente, si parla di x *nullcline* nel caso in cui $\dot{x} = 0$, e y *nullcline* se $\dot{y} = 0$. I punti di equilibrio sono pertanto punti di intersezione di una x nullcline e di una y nullcline.

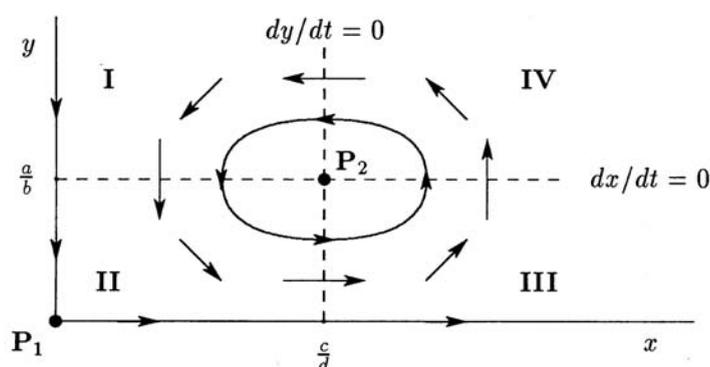


Figura C.1: Diagramma delle fasi del modello di Lotka-Volterra. Il modello prevede una stabilità neutrale allo stato stazionario $(c/d, b/a)$.

Anche allo scopo di esemplificare le nozioni ora introdotte, considereremo la loro applicazione al sistema particolare di Volterra-Lotka.⁹ Le considerazioni svolte sono illustrate in maniera

⁹Nel 1926, il biologo italiano U. D'Ancona completava uno studio statistico sulle variazioni delle popolazioni di varie specie nell'alto mare Adriatico durante il periodo 1910–1923. Le sue stime si basavano sui numeri di pesci di ciascuna specie venduti sul mercato di pesce nei tre porti di Trieste, Fiume e Venezia. L'ipotesi era che la proporzione tra tali numeri potesse rappresentare l'effettiva proporzione esistente tra le varie specie nell'ambiente marino.

D'Ancona osservava che la percentuale delle specie dei predatori era più alta durante e immediatamente dopo la I^a guerra mondiale (1914–1918). Dal momento che la pesca durante la guerra era stata drasticamente ridotta, D'Ancona concludeva che tale riduzione aveva causato un cambiamento nella proporzione dei predatori rispetto alle prede. Per interpretare tali risultati, Volterra suocero di D'Ancona, propose (*Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie di animali conviventi*. Mem. Acad. Lincei, **2**, 31–113 (1926)) una serie di modelli, il più semplice dei quali è descritto dal seguente modello matematico

$$\frac{dx}{dt} = ax - bxy = x(a - by) \quad (\text{C.8a})$$

$$\frac{dy}{dt} = -cy + dxy = y(-c + dx) \quad (\text{C.8b})$$

ove $x(t)$ e $y(t)$ rappresentano le popolazioni al tempo t rispettivamente delle prede e dei predatori, in termini di densità o numero di individui, o alternativamente di biomassa. Tale modello è noto come *modello di Lotka-Volterra* dal momento che le stesse equazioni furono anche introdotte da Lotka [736] per descrivere una reazione chimica con comportamento periodico nelle concentrazioni chimiche.

In (C.8) il parametro a (con dimensioni di tempo⁻¹) rappresenta il tasso di accrescimento della popolazione preda in assenza dei predatori, mentre il parametro c (con dimensioni di tempo⁻¹) rappresenta il tasso di

schematica in Figura C.1. Per il significato biologico del modello, ha interesse considerare solo il quadrante $x \geq 0, y \geq 0$. I punti stazionari corrispondono alle soluzioni del sistema

$$\begin{cases} x(a - by) = 0 \\ y(-c + dx) = 0 \end{cases} \Rightarrow \mathbf{P}_1 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{P}_2 = \begin{bmatrix} c/d \\ a/b \end{bmatrix}$$

Le rette $x = c/d$ e $y = a/b$, due nullcline, dividono il quadrante in quattro zone nelle quali il segno delle funzioni f_1 e f_2 è mostrato nella seguente tabella

zona	f_1	f_2
I	< 0	< 0
II	> 0	< 0
III	> 0	> 0
IV	< 0	> 0

Dalla Figura C.1 si vede che in assenza di prede il punto \mathbf{P}_1 è un punto attrattivo, mentre è, invece, un punto instabile per la popolazione di prede in assenza di predatori, in quanto se il numero iniziale della popolazione delle prede è positivo, comunque piccolo, si ha un aumento della popolazione.

Per quanto riguarda il punto di equilibrio \mathbf{P}_2 , incominciamo a rilevare un primo risultato in qualche modo in disaccordo con l'intuizione. Si ha infatti che il punto di equilibrio $x_2 = c/d$ è indipendente dal tasso di accrescimento e di mortalità della popolazione, ma dipende dai parametri associati con la popolazione dei predatori. Un analogo risultato si ha per il livello stazionario $y_2 = a/b$ dei predatori. Tale risultato è ovviamente conseguenza della forma particolare data all'accoppiamento delle due variabili. Se le due popolazioni sono stazionarie, vuol dire che la popolazione delle prede deve crescere in modo che il tasso di predazione dx si mantenga uguale al tasso di mortalità c dei predatori; analogamente, i predatori possono mantenere sotto controllo le prede solo quando il tasso di mortalità dovuto alla predazione by è uguale al tasso di accrescimento a della popolazione preda. Questo risultato suggerisce che in un intorno del punto di equilibrio \mathbf{P}_2 le traiettorie devono avere un comportamento "ciclico", ossia ad un aumento della popolazione delle prede deve seguire un aumento della popolazione dei predatori; la conseguenza di tale aumento è allora una diminuzione delle prede, e quindi una diminuzione dei predatori, seguita da un aumento delle prede e così via di seguito. Per le applicazioni è tuttavia importante precisare il comportamento delle traiettorie per $t \rightarrow \infty$. In effetti, a priori si possono avere differenti situazioni, che corrispondono a diversi tipi di

mortalità della popolazione dei predatore. Il termine xy traduce la probabilità che avvenga un incontro tra un predatore e una preda nell'ipotesi che ambedue le popolazioni si muovano casualmente e siano distribuite uniformemente nel loro habitat. La forma di tale termine segue dalla nota *legge di massa azione* della chimica, in base alla quale la velocità di collisioni molecolari di due specie chimiche in una soluzione è proporzionale al prodotto delle due concentrazioni. Si tratta ovviamente di una *approssimazione*, la più semplice dal punto di vista matematico, di una realtà che può presentare nelle singole applicazioni aspetti più sofisticati. Il parametro b (di dimensioni $(\text{numero di predatori})^{-1} \text{tempo}^{-1}$) rappresenta il coefficiente di predazione per le prede; analogo significato ha il coefficiente d . Il rapporto b/d (di dimensioni prede/predatori) rappresenta l'efficienza di predazione, ossia l'efficienza di conversione di una unità di prede in un'unità di predatore.

Un aspetto importante nell'analisi del modello ora introdotto riguarda lo studio del comportamento delle due popolazioni "a lungo andare", ossia più precisamente per $t \rightarrow \infty$. Tale studio comporta l'esame della stabilità dei punti stazionari del sistema differenziale (C.8).

stabilità del punto di equilibrio \mathbf{P}_2 . Le traiettorie possono, ad esempio, descrivere curve di forma “ellittica” come mostrato in Figura C.1, oppure convergere a \mathbf{P}_2 seguendo delle “spirali”, o alternativamente allontanarsi da \mathbf{P}_2 sempre seguendo delle spirali. Inoltre, i cicli di forma ellittica possono essere “attrattivi”, “neutrali”, o “repulsivi”.

Un metodo comunemente utilizzato per individuare il tipo particolare di stabilità in un punto di equilibrio consiste, come abbiamo già più volte visto in situazioni analoghe, nello studiare il sistema che si ottiene linearizzando il sistema non lineare dato intorno al punto di equilibrio. Passeremo ora brevemente in rassegna la terminologia e i risultati principali relativi a tale procedura.

Con riferimento al sistema generale (C.7), se (\bar{x}, \bar{y}) è un punto di equilibrio (quindi tale che $f_1(\bar{x}, \bar{y}) = f_2(\bar{x}, \bar{y}) = 0$), consideriamo una soluzione $(x(t), y(t))$ sufficientemente vicina alla soluzione stazionaria (ossia, come si dice una sua *perturbazione*)

$$x(t) = \bar{x} + X(t) \quad (\text{C.9a})$$

$$y(t) = \bar{y} + Y(t) \quad (\text{C.9b})$$

Supponendo le funzioni f_1, f_2 sufficientemente regolari, mediante uno sviluppo in serie si ottiene

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(\bar{x} + X(t)) &= f_1(\bar{x} + X, \bar{y} + Y) = f_1(\bar{x}, \bar{y}) + \frac{\partial f_1}{\partial x}(\bar{x}, \bar{y})X + \frac{\partial f_1}{\partial y}(\bar{x}, \bar{y})Y \\ &\quad + \text{termini di ordine superiore o uguale a } X^2, Y^2, XY \end{aligned} \quad (\text{C.10a})$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(\bar{y} + Y(t)) &= f_2(\bar{x} + X, \bar{y} + Y) = f_2(\bar{x}, \bar{y}) + \frac{\partial f_2}{\partial x}(\bar{x}, \bar{y})X + \frac{\partial f_2}{\partial y}(\bar{x}, \bar{y})Y \\ &\quad + \text{termini di ordine superiore o uguale a } X^2, Y^2, XY \end{aligned} \quad (\text{C.10b})$$

Ricordando che per definizione $f_1(\bar{x}, \bar{y}) = f_2(\bar{x}, \bar{y}) = 0$, si ha in definitiva

$$\frac{dX}{dt} = a_{11}X + a_{12}Y \quad (\text{C.11a})$$

$$\frac{dY}{dt} = a_{21}X + a_{22}Y \quad (\text{C.11b})$$

ove la matrice di elementi a_{ij} è la matrice jacobiana \mathbf{J} del vettore $[f_1, f_2]$, calcolata nel punto (\bar{x}, \bar{y}) , ossia

$$\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix} = \mathbf{J}(\bar{x}, \bar{y}) := \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x} & \frac{\partial f_1}{\partial y} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x} & \frac{\partial f_2}{\partial y} \end{bmatrix}_{(\bar{x}, \bar{y})}$$

Come esemplificazione per il sistema predatore-preda (C.8) si ha (ricordiamo che in questo caso i punti di equilibrio sono $\mathbf{P}_1 = (0, 0)$ e $\mathbf{P}_2 = (c/d, a/b)$)

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} a - by & -bx \\ dy & dx - c \end{bmatrix} \Rightarrow \begin{aligned} \mathbf{J}(0, 0) &= \begin{bmatrix} a & 0 \\ 0 & -c \end{bmatrix} \\ \mathbf{J}(c/d, a/b) &= \begin{bmatrix} 0 & -bc/d \\ da/b & 0 \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (\text{C.12})$$

L'importanza del risultato precedente consiste nel fatto che per i sistemi lineari la stabilità può essere studiata in maniera completa attraverso gli autovalori della matrice dei coefficienti.

Consideriamo il generico sistema differenziale lineare

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{A} \mathbf{x}, \quad \text{ove } \mathbf{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{A} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix} \quad (\text{C.13})$$

per il quale l'unico punto di equilibrio è l'origine $(0, 0)$ (se $\det(\mathbf{A}) \neq 0$).

C.2.1 Autovalori reali

Supponiamo dapprima che gli autovalori di \mathbf{A} siano due numeri reali e distinti, indicati con λ_1 e λ_2 . Ricordiamo allora (cfr. per la dimostrazione [42] Appendice B), che se \mathbf{v}_1 e \mathbf{v}_2 sono due autovettori corrispondenti, le soluzioni del sistema (C.13) hanno la forma

$$\mathbf{x}(t) = c_1 \mathbf{v}_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 \mathbf{v}_2 e^{\lambda_2 t} \quad (\text{C.14})$$

ove c_1 e c_2 sono due costanti arbitrarie che sono determinate imponendo le condizioni iniziali. In particolare, se le condizioni iniziali sono tali che $c_1 = 1$ e $c_2 = 0$, allora la soluzione diventa $\mathbf{x}(t) = \mathbf{v}_1 e^{\lambda_1 t}$, ossia la traiettoria è una retta parallela a \mathbf{v}_1 . Analogamente, se $c_1 = 0$ e $c_2 = 1$ si ha $\mathbf{x}(t) = \mathbf{v}_2 e^{\lambda_2 t}$ e la traiettoria è una retta parallela a \mathbf{v}_2 . Inoltre, il fatto che la traiettoria tenda, o rispettivamente si allontani, dal punto di equilibrio dipende dal segno degli autovalori λ_i . Più precisamente, si hanno i seguenti casi illustrati in maniera schematica in Figura C.2

1. $\lambda_1 > 0, \lambda_2 > 0$ (*nodo instabile*).
2. $\lambda_1 < 0, \lambda_2 > 0$ (*punto sella*)
3. $\lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0$ (*nodo stabile*).

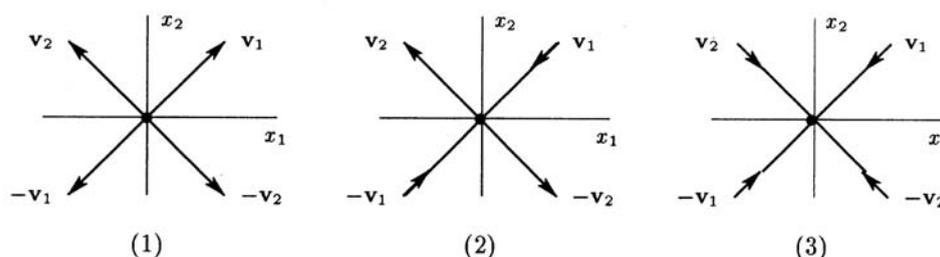


Figura C.2: Rappresentazione schematica del comportamento delle soluzioni di un sistema lineare quando gli autovalori della matrice dei coefficienti sono reali e distinti: (1) ambedue positivi (*nodo instabile*); (2) di segno opposto (*punto sella*); (3) ambedue negativi (*nodo stabile*)

Tutte le soluzioni aumentano nel caso 1 e decrescono nel caso 3; in corrispondenza si ha rispettivamente un *nodo instabile* e un *nodo stabile*. Nel caso 2 le soluzioni si avvicinano a $(0, 0)$ seguendo una direzione e se ne allontanano lungo l'altra direzione. Si tratta di un particolare comportamento instabile, indicato come *punto sella* (*saddle point*).

Un esempio di punto sella è fornito dal punto di equilibrio $\mathbf{P}_1 = (0, 0)$ del modello di Volterra-Lotka (C.8). In effetti, tenendo conto del risultato (C.12), si ha che gli autovalori della matrice jacobiana sono $\lambda_1 = a$, $\lambda_2 = -c$; il comportamento della soluzione intorno al punto \mathbf{P}_1 è mostrato nelle Figure C.1 e C.6.

C.2.2 Autovalori complessi

Ricordiamo (cfr. Appendice A) che quando gli elementi della matrice \mathbf{A} sono reali, insieme ad ogni autovalore complesso vi è pure il coniugato. Posto allora $\lambda_{1,2} = r \pm i\omega$, con $r, \omega \in \mathbb{R}$, $i = \sqrt{-1}$, la soluzione $\mathbf{x} = [x_1(t), x_2(t)]$ del sistema (C.13) ha la seguente forma generale

$$\mathbf{x}(t) = c_1 \mathbf{u}(t) + c_2 \mathbf{w}(t) \quad \text{con} \quad \begin{cases} \mathbf{u}(t) = e^{rt}(\mathbf{a} \cos \omega t - \mathbf{b} \sin \omega t) \\ \mathbf{w}(t) = e^{rt}(\mathbf{a} \sin \omega t - \mathbf{b} \cos \omega t) \end{cases}$$

ove $\mathbf{a} \pm i\mathbf{b}$ sono due autovettori corrispondenti agli autovalori λ_1 e λ_2 e c_1, c_2 sono costanti arbitrarie da determinare sulla base di opportune condizioni iniziali.

Si vede quindi che gli autovalori complessi portano a soluzioni *oscillatorie*. La parte immaginaria ω determina la *frequenza* dell'oscillazione, mentre la parte reale r ne determina l'*ampiezza*. Si possono distinguere i seguenti casi (illustrati, nel piano delle fasi, in maniera schematica in Figura C.3)

4. Gli autovalori hanno parte reale positiva ($r > 0$) (*spirale, o fuoco, instabile*).
5. Gli autovalori hanno parte reale nulla ($r = 0$) (*centro neutrale*).
6. Gli autovalori hanno parte reale negativa ($r < 0$) (*spirale, o fuoco, stabile*).

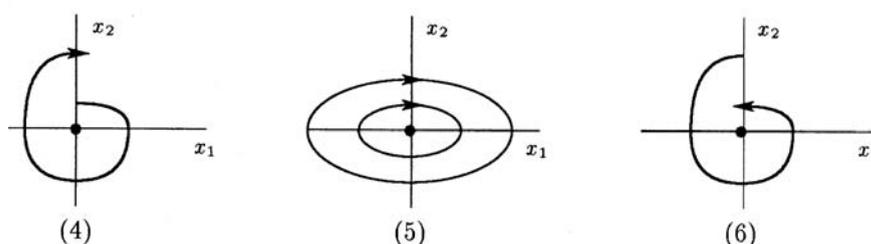


Figura C.3: Rappresentazione schematica del comportamento delle soluzioni di un sistema lineare quando gli autovalori della matrice dei coefficienti sono complessi: (4) parte reale positiva (spirale instabile); (2) parte reale nulla (centro neutrale); (3) parte reale negativa (spirale stabile).

Nel caso 4 l'ampiezza delle oscillazioni delle soluzioni aumenta e nel piano delle fasi la coppia (x_1, x_2) disegna una spirale che si allontana dal punto di equilibrio $(0, 0)$, mentre viceversa nel caso 6 la spirale converge per $t \rightarrow \infty$ al punto di equilibrio. Il caso 5 è un caso particolare, di separazione tra i due casi precedenti. L'ampiezza delle oscillazioni è costante nel tempo e le traiettorie nel piano delle fasi sono delle curve chiuse disgiunte che racchiudono il punto di

equilibrio $(0, 0)$, che è chiamato *centro neutrale* (*neutral center*). In maniera intuitiva, si può pensare a un centro neutrale, come ad una situazione in cui esiste un equilibrio “precario” tra le forze che portano a oscillazioni che aumentano e le forze che portano a oscillazioni che diminuiscono. In altre parole, in presenza di un centro neutrale, piccoli cambiamenti nel sistema possono rompere tale equilibrio. Per tale motivo un centro neutrale è detto essere *strutturalmente instabile*.

In Tabella C.4 sono riassunti i risultati di stabilità relativi al punto di equilibrio $(0, 0)$ per il sistema lineare (C.13). Per comodità, gli elementi della matrice \mathbf{A} sono riassunti dai numeri

$$\beta = a_{11} + a_{22}; \quad \gamma = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}; \quad \delta = \beta^2 - 4\gamma$$

Il valore β corrisponde alla *traccia* di \mathbf{A} , mentre γ ne fornisce il *determinante*. Il polinomio caratteristico di \mathbf{A} è allora dato dal polinomio $\lambda^2 - \beta\lambda + \gamma$, per cui gli autovalori sono forniti dalla seguente formula

$$\lambda_{1,2} = \frac{\beta \pm \sqrt{\delta}}{2}$$

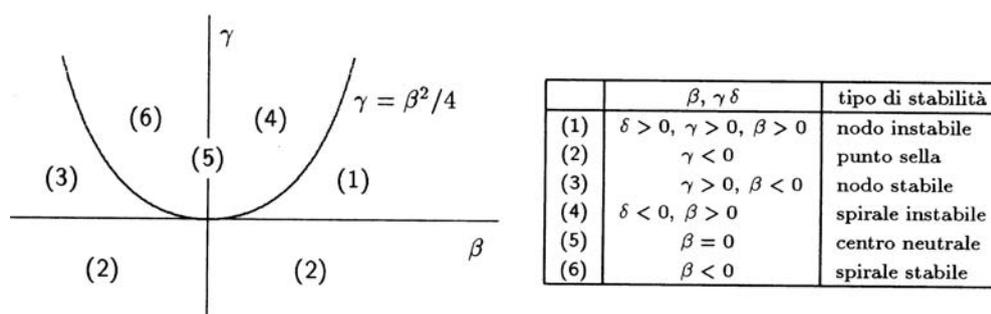


Figura C.4: Tipi di stabilità del punto di equilibrio $(0, 0)$ del sistema differenziale lineare (C.13).

C.2.3 Comportamento globale a partire dall'informazione locale

Ritornando allo studio del sistema non lineare (C.7), sappiamo, come ha esemplificato il modello di Volterra-Lotka, che possono esistere diversi punti di equilibrio. Studiando i sistemi linearizzati (costruiti nel modo indicato in (C.11)), è possibile avere informazioni sul comportamento delle traiettorie in un “intorno” di ciascun punto di equilibrio¹⁰. Si tratta ora di “assemblare” tali comportamenti per ottenere una descrizione del comportamento globale delle soluzioni del sistema (C.7). In particolare, nelle applicazioni ha interesse conoscere il *comportamento asintotico* (ossia il comportamento per $t \rightarrow +\infty$, o $t \rightarrow -\infty$) delle traiettorie.¹¹

¹⁰Una eccezione a tale possibilità è rappresentata dalla presenza di un *centro neutrale*, per il quale, a seguito della sua instabilità strutturale, la non linearità può distorcere in qualche modo il comportamento locale.

¹¹L'idea di determinare le proprietà di stabilità studiando una versione linearizzata del sistema è anche nota come *primo metodo*, o *indiretto di Liapunov*. Il *secondo*, o *diretto*, *metodo di Liapunov* lavora direttamente sul sistema non lineare anziché sulla versione linearizzata. Un importante vantaggio di tale approccio è che l'analisi può talvolta essere estesa oltre un piccolo intorno del punto di equilibrio. Inoltre, ha un campo di applicabilità più vasto. L'idea intuitiva alla base del metodo è che se l'energia totale di un sistema fisico ha un minimo locale in un punto di equilibrio, allora tale punto è stabile. Per un approfondimento si veda ad esempio [692].

Rinviando per uno studio approfondito di queste problematiche alla letteratura specializzata (cfr. in particolare [45], [127], [619], [855], [496], [130]), ci limiteremo a ricordare la nozione di *ciclo limite* che nell'ambito dei modelli di tipo predatore-preda ha una grande rilevanza ecologica.

Introdurremo la nozione a partire dal seguente sistema non lineare

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= x + y - x(x^2 + y^2) \\ \frac{dy}{dt} &= -x + y - y(x^2 + y^2)\end{aligned}\tag{C.15}$$

per il quale l'origine $(0,0)$ è una spirale instabile, in quanto gli autovalori della matrice jacobiana calcolata nell'origine ha gli autovalori $\lambda_{1,2} = 1 \pm i$. Per tale sistema, si ha che qualunque traiettoria che parte da un punto della circonferenza: $x^2 + y^2 = 1$ ripercorre periodicamente, per $t \rightarrow \infty$, la stessa circonferenza (si tenga presente che sulla circonferenza si ha $dy/dx = -x/y$). Inoltre, come mostrato in Figura C.5 (ottenuta mediante metodi numerici), se una traiettoria parte dentro il cerchio unitario (escluso ovviamente l'origine), essa tende, con un comportamento di tipo spirale, asintoticamente alla circonferenza. Analogamente, se la traiettoria parte fuori dal cerchio, si ha una spirale rientrante che converge asintoticamente alla circonferenza. La soluzione $x^2 + y^2 = 1$ è allora un esempio di ciclo limite.

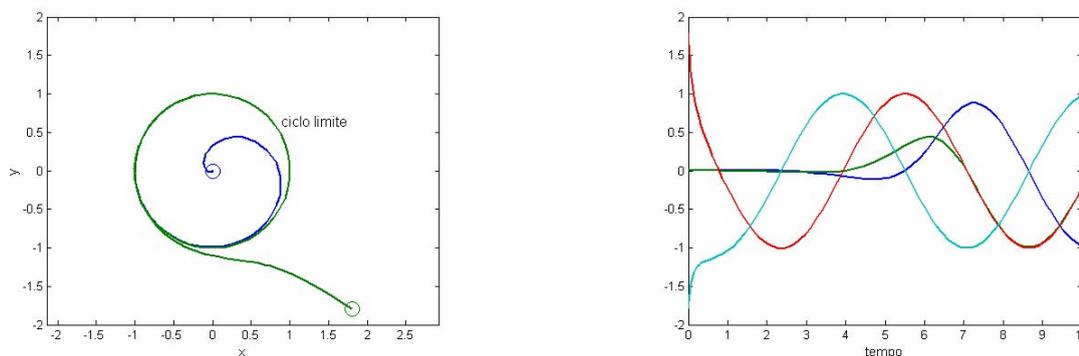


Figura C.5: Illustrazione del ciclo stabile relativo al sistema (C.15). Le traiettorie corrispondenti ai punti iniziali $(0.001, 0.001)$ e $(1.8, -1.8)$ convergono al ciclo limite $x^2 + y^2 = 1$. Nella seconda figura sono rappresentate le traiettorie, relative ai punti iniziali precedenti e al ciclo limite, come funzioni del tempo.

Più in generale, si chiama *ciclo* una soluzione del sistema dinamico (C.7) con un comportamento *periodico*¹². In pratica, un ciclo divide il piano in una regione limitata interna e in una illimitata esterna e nella regione interna vi è almeno un punto di equilibrio.

¹²“The aeolian harp, a pneumatic hammer, the scratching noise of a knife on a plate, the waving of a flag in the wind, the humming noise sometimes made by a water-tap, the squeaking of a door, the tetrode multivibrator. . . , the intermittent discharge of a condenser through a neon tube, the periodic reoccurrence of epidemics and of economical crises, the periodic density of an even number of species of animals living together and the one species serving as food for the other, the sleeping of flowers, the periodic recurrence of showers behind a depression, the shivering from cold, menstruation, and finally, the beating of a heart.” In tale modo, Balthazar van der Pol (*Phil. Mag.*, **6** (1928)), uno dei fondatori degli studi sulla stabilità dei sistemi dinamici, riassumeva i vari tipi di fenomeni che mostrano un comportamento periodico, anche in assenza di forze periodiche esterne applicate dall'esterno (sistemi dinamici autonomi).

Un ciclo Γ è detto un *ciclo limite* quando esiste un punto Q non su Γ tale che la traiettoria che passa per Q tende a Γ per $t \rightarrow +\infty$ o per $t \rightarrow -\infty$.

Un ciclo limite Γ è *attrattivo* se vi è un intorno (anulare) di Γ con la proprietà che qualsiasi traiettoria che penetra in tale intorno tende a Γ per $t \rightarrow +\infty$.

Analogamente, un ciclo limite Γ è *repulsivo* se vi è un intorno (anulare) di Γ con la proprietà che qualsiasi traiettoria che penetra in tale intorno tende a Γ per $t \rightarrow -\infty$.

Con riferimento al sistema (C.15), si ha che la circonferenza unitaria è un ciclo limite attrattivo. Come esercizio, lasciamo controllare che il sistema, scritto per comodità in coordinate polari: $r^2 = x^2 + y^2$, $\tan \theta = y/x$

$$\frac{d\theta}{dt} = 1, \quad \frac{dr}{dt} = r(1-r^2)(4-r^2)^2(9-r^2)$$

ha tre cicli limite: uno attrattivo ($r = 1$), un altro repulsivo ($r = 3$), e il terzo ($r = 2$) attrattivo da una parte ($2 < r < 3$) e repulsivo dall'altra ($1 < r < 2$).

Nelle applicazioni risultano di particolare interesse i cicli limite attrattivi, che, a differenza dei punti di equilibrio che corrispondono a un comportamento *statico*, rappresentano delle situazioni di equilibrio *dinamiche*.¹³

Riprendendo lo studio del modello (C.8), analizziamo la stabilità del punto di equilibrio \mathbf{P}_2 . Guardando al risultato (C.12), gli elementi fuori della diagonale della matrice jacobiana calcolata in \mathbf{P}_2 sono di segno contrario (dal momento che l'influenza di ciascuna specie sull'altra è in senso opposto), mentre gli elementi sulla diagonale principale sono nulli. Pertanto, si hanno i seguenti autovalori

$$\lambda_{1,2} = \pm \sqrt{ca} i$$

e \mathbf{P}_2 è un *centro*.

Per essere precisi, trattandosi di un sistema non lineare, vi è la possibilità che il punto sia un *punto spirale*. Tale eventualità, tuttavia, può essere in questo caso eliminata mediante le seguenti considerazioni. Scriviamo il sistema di equazioni (C.8) nella forma

$$\frac{dy}{dx} = \frac{-cy + dxy}{ax - bxy} \Rightarrow y^a e^{-by} = kx^c e^{-dx}$$

con k costante arbitraria. Sulla retta (nullcline) $x = c/d$, si ha allora $y^a e^{-by} = \text{costante}$, e si vede facilmente che tale equazione ha al più due soluzioni, eliminando quindi la possibilità che la traiettoria sia una spirale.

Le traiettorie oscillano *periodicamente* intorno al punto \mathbf{P}_2 e la frequenza delle oscillazioni è governata dal fattore \sqrt{ac} . Si hanno quindi cicli tanto più rapidi (ossia, con periodi inferiori) quanto più è grande la riproduzione delle prede o la mortalità dei predatori (ossia, quanto più è elevato il ricambio (*turnover*)).

Per il carattere ora evidenziato del punto di equilibrio \mathbf{P}_2 , il modello di Volterra-Lotka *non* è ecologicamente stabile, in quanto se la soluzione è perturbata a partire da una determinata orbita, essa non torna all'orbita iniziale, ma piuttosto segue una nuova orbita. Ricordiamo tuttavia il seguente importante risultato, rilevato inizialmente da Volterra.

¹³Rinviando alla bibliografia citata per un opportuno approfondimento, ricordiamo la possibilità che in un sistema contenente un parametro si presenti la perdita di stabilità di un punto di equilibrio e la nascita di un ciclo limite quando il parametro passa attraverso un valore critico. Tale fenomeno è noto come *biforcazione di Hopf* (Heinz Hopf, 1894-1971, [link](#) 116).

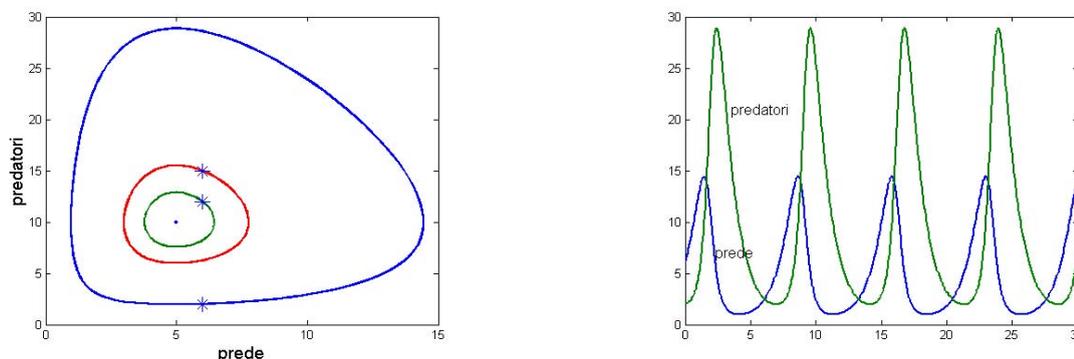


Figura C.6: Modello predatore-preda di Volterra-Lotka (C.8) con $a = 1$, $b = 0.1$, $c = 1$, $d = 0.2$. Nella prima figura sono rappresentate, nel piano delle fasi, le curve soluzione corrispondenti rispettivamente ai valori iniziali $(6, 15)$, $(6, 12)$ e $(6, 2)$. Nella seconda figura è rappresentata la soluzione $(x(t), y(t))$ corrispondente ai valori iniziali $(6, 2)$.

Proposizione C.1 (Legge di conservazione delle medie) *Il numero medio dei predatori, rispettivamente delle prede, su un periodo di un ciclo è uguale al livello di equilibrio $\bar{x} = c/d$, rispettivamente $\bar{y} = a/b$.*

DIMOSTRAZIONE. Supponiamo che $(x(t), y(t))$ sia una soluzione periodica del sistema (C.8) e che il periodo sia il numero positivo T . Dalla prima equazione di (C.8) si ha

$$\frac{1}{T} \int_0^T \frac{x'(t)}{x(t)} dt = \frac{1}{T} \int_0^T \frac{(a - by(t))x(t)}{x(t)} dt = \frac{1}{T} \int_0^T (a - by(t)) dt \quad (\text{C.16})$$

Tenendo allora conto che $d[\ln(x(t))]/dt = x'(t)/x(t)$, si ha

$$\frac{1}{T} \int_0^T \frac{x'(t)}{x(t)} dt = \frac{1}{T} [\ln(x(T)) - \ln(x(0))] = 0$$

ove si è tenuto conto che per la periodicità si ha $x(T) = x(0)$. Dal risultato precedente e dal risultato (C.16) si ha pertanto

$$\frac{1}{T} \int_0^T (a - by(t)) dt = a - \frac{b}{T} \int_0^T y(t) dt = 0$$

da cui il risultato richiesto. Considerando la seconda equazione di (C.8), si ottiene l'analogo risultato per la popolazione $x(t)$. ■

La legge di conservazione delle medie è importante, in quanto nelle applicazioni reali i dati sperimentali sono raccolti proprio sotto forma di medie.

C.2.4 Oscillazioni in sistemi chimici

La scoperta di possibili oscillazioni nell'ambito delle reazioni chimiche può essere fatta risalire a A. T. H. Fechner (1828, in relazione a una cella elettrochimica), ma per la prima analisi teorica occorre aspettare il primo decennio del secolo, con i lavori, in particolare di A. J. Lotka [736]. Sottolineiamo il fatto che dal punto di vista concettuale si è trattato di una idea rivoluzionaria,

in quanto prima di allora l'opinione prevalente tra i chimici era che le componenti di una reazione chimica tendessero sempre a un punto di equilibrio¹⁴ Tra gli esempi "storici" di reazioni oscillanti ricordiamo quella scoperta da B. P. Belousov (1951) (studiata successivamente anche da A. M. Zhabotinsky, 1964), e nel seguito utilizzata ampiamente come dimostrativa degli effetti delle interazioni non lineari in chimica (cfr. ad esempio [1161]). Sebbene vi siano diverse varianti della reazione originaria di Belousov, il meccanismo di base consiste nell'ossidazione dell'acido malonico $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ in un mezzo acido, mediante ioni di bromato, BrO_3 , e catalizzata dal cerio, che ha due stati Ce^{3+} e Ce^{4+} . Oscillazioni periodiche sono osservate negli ioni di cerio. Con altri ioni metallici catalizzatori e appropriate colorazioni, ad esempio ioni Fe^{2+} e Fe^{3+} e fenantrolina $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2$, si può visualizzare in maniera estremamente evidente il cambiamento periodico di colore (dall'arancione al blue). Naturalmente, non è la sola concentrazione del catalizzatore ionico a variare con il tempo, ma anche le concentrazioni di tutte le altre sostanze coinvolte nella reazione.

Rinviando alla letteratura specializzata (cfr. in particolare [100], [52], [367], [839]) per una panoramica e una trattazione più adeguate, nel seguito ci limiteremo all'analisi del modello storico di Lotka e successivamente ad una "dimostrazione numerica" della possibilità dell'esistenza di un ciclo limite in una opportuna reazione chimica.

Un problema strettamente connesso con lo studio delle oscillazioni nei sistemi chimici è quello relativo ai cosiddetti *ritmi circadiani*. In maniera schematica, con ritmo circadiano si intende il ripetersi periodico (letteralmente, con un periodo di circa un giorno) di particolari stati fisiologici. Esistono in natura numerosi e svariati esempi di situazioni di questo tipo, buona parte dei quali sono ritenuti di natura *endogena*, ossia indipendente dalle influenze esterne dell'ambiente. I meccanismi (fisiologici e molecolari) che sono alla base della loro generazione possono essere indagati con modelli matematici del tipo considerato in precedenza. Come bibliografia, segnaliamo in particolare [164], [877], [941], [1061], [1161].

Esempio C.1 (*Reazione di Lotka*) Il meccanismo di reazione studiato da Lotka (1920) è il seguente



a cui corrisponde il seguente sistema differenziale

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1Ax_1 + 2k_1Ax_1 - k_2x_1x_2 = k_1Ax_1 - k_2x_1x_2 \tag{C.18a}$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -k_2x_1x_2 + 2k_2Ax_1 - k_3x_2 = k_2x_1x_2 - k_3x_2 \tag{C.18b}$$

Quando la concentrazione della sostanza A è mantenuta costante, le equazioni (C.18) sono sostanzialmente le stesse del modello di predatore-preda esaminato in precedenza, e quindi è chiara l'esistenza di uno stato di equilibrio con cicli neutrali. Può essere interessante, tuttavia, ritrovare lo stesso risultato mediante un ragionamento differente.

¹⁴Tale convinzione era basata sull'ipotesi che le reazioni chimiche fossero dei sistemi *chiusi* dal punto termodinamico (ossia, senza scambio di materiale o di energia con l'ambiente), mentre invece i sistemi biologici e chimici sono per la maggior parte dei sistemi *aperti*.

Scrivendo le equazioni (C.18) nella seguente forma

$$\frac{dx_1}{dx_2} = \frac{k_1 A x_1 - k_2 x_1 x_2}{k_2 x_1 x_2 - k_3 x_2} \Rightarrow \left(1 - \frac{k_3}{k_2 x_1}\right) dx_1 + \left(1 - \frac{k_1 A}{k_2 x_2}\right) dx_2 \quad (\text{C.19})$$

si vede facilmente che il differenziale della seguente funzione

$$v(x_1, x_2) = x_1 + x_2 - \frac{k_3}{k_2} \ln x_1 - \frac{k_1 A}{k_2} \ln x_2 \quad (\text{C.20})$$

è nullo quando è calcolato su una soluzione del sistema (C.18), ossia la funzione $v(x_1, x_2)$ è costante.

Il risultato ora ottenuto mette in evidenza il fatto importante che il sistema chimico di Lotka, e analogamente il sistema predatore-preda di Volterra-Lotka, sono esempi di *sistemi conservativi*¹⁵. Le curve soluzioni del sistema (C.18) possono, pertanto, essere viste come *curve di livello* della funzione (potenziale) v , ossia soluzioni dell'equazione $v(x_1, x_2) = c$; ogni valore della costante c , individuata da una particolare *condizione iniziale*, corrisponde a una distinta soluzione periodica. Questo porta alla instabilità strutturale di un sistema conservativo.

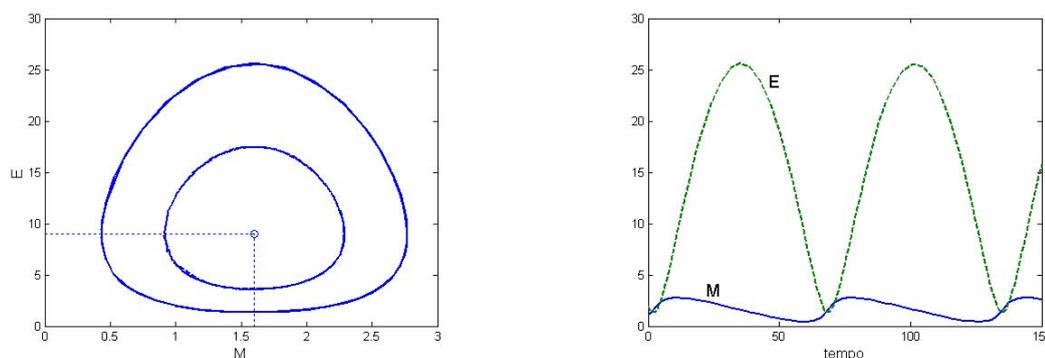


Figura C.7: Modello di Goodwin (C.21) $\alpha = 0.1$, $\beta = 1.6$ Nella prima figura sono rappresentate, nel piano delle fasi, le curve soluzione corrispondenti rispettivamente ai valori iniziali $(1, 2)$, $(1, 6)$. Nella seconda figura è rappresentata la soluzione $(x(t), y(t))$ corrispondente ai valori iniziali $(1, 2)$.

Un ulteriore esempio di sistema conservativo, che lasciamo analizzare in dettaglio come esercizio, è fornito dal seguente sistema differenziale

$$\frac{dM}{dt} = \frac{1}{1 + E} - \alpha \quad (\text{C.21a})$$

$$\frac{dE}{dt} = M - \beta \quad (\text{C.21b})$$

con α e β costanti positive, e che corrisponde a un modello di interazioni proteina-mRNA introdotto da Goodwin (1963). La matrice jacobiana, data da

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} 0 & -1/(1 + E)^2 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}$$

¹⁵Un *sistema conservativo* è caratterizzato dalla proprietà che una determinata quantità (che può essere, nei differenti contesti, il potenziale, l'energia totale, eccetera) è costante lungo le curve soluzioni. Un ben noto esempio meccanico di sistema conservativo è costituito dal moto di un pendolo ideale, per il quale l'ampiezza dell'oscillazione dipende solo dalla sua configurazione iniziale; in questo caso la funzione che rimane costante è l'energia totale.

ha nel punto di equilibrio autovalori immaginari. Il modello è illustrato in Figura C.7.

Terminiamo, ricordando la seguente reazione chimica, descritta da Schnakenberg [997], e che dimostra la possibilità di cicli stabili



A tale reazione, che ha un passo *autocatalitico* (cfr. (C.22a), nel quale la componente X favorisce la produzione di se stessa), corrisponde il seguente sistema differenziale

$$\frac{dx}{dt} = x^2y - x + b \quad (\text{C.23a})$$

$$\frac{dy}{dt} = -x^2y + a \quad (\text{C.23b})$$

ove x, y rappresentano le concentrazioni (opportunamente adimensionate) di X, Y e a e b sono dei parametri positivi.

Si ha uno stato di equilibrio nel punto $(a + b, a/(a + b)^2)$. La stabilità di tale punto può essere esaminata studiando gli autovalori della matrice jacobiana. Rinviando per uno studio più dettagliato, ad esempio, a [824], ci limiteremo a riportare in Figura C.8 i risultati numerici ottenuti in corrispondenza a particolari valori dei parametri.

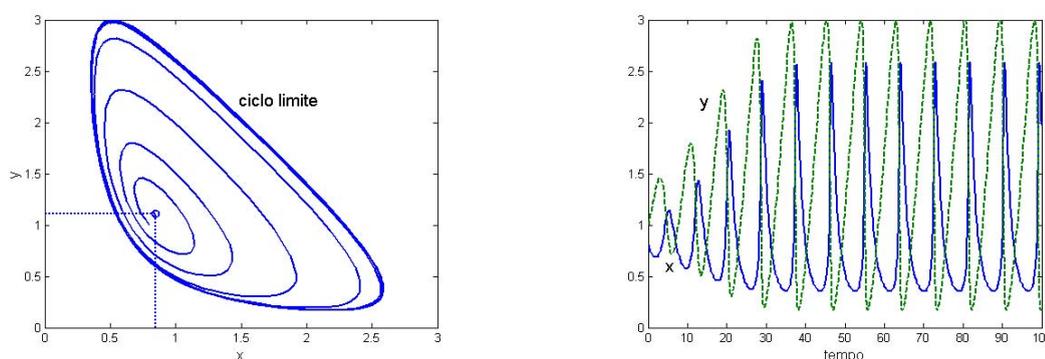


Figura C.8: Risultati numerici relativi al modello di Schnakenberg (C.23) con $a = 0.8, b = 0.05$ e punto iniziale $(0.8, 1.0)$. Punto di equilibrio (fuoco instabile) $[0.85, 1.1073]$.

C.3 Cinetica enzimatica

In pratica, tutte le reazioni chimiche che avvengono nelle cellule prevedono la partecipazione diretta di *enzimi*. Ricordiamo che un enzima¹⁶ è una proteina che agisce da *catalizzatore*, ossia può aumentare, o diminuire, la velocità della reazione chimica, abbassando (rispettivamente,

¹⁶Dal greco $\epsilon\nu \zeta\nu\mu\eta$: “in lievito”. “Enzymes, the catalysts of biological systems, are remarkable molecular devices that determine the pattern of chemical transformations. They also mediate the transformation of different forms of energy. The most striking characteristics of enzymes are their catalytic power and specificity. Furthermore, the actions of many enzymes are regulated. Nearly all known enzymes are proteins. The discovery of catalytically active RNA molecules, however, indicates that proteins do not have an absolute monopoly on

aumentando) l'energia di attivazione della reazione. Esso può essere recuperato essenzialmente inalterato, sia in forma che in quantità, alla fine della reazione. Gli enzimi reagiscono in maniera selettiva con determinati composti chiamati i *substrati*. Ad esempio, l'emoglobina nei globuli rossi del sangue è un enzima e l'ossigeno, con il quale essa si combina, è un substrato.

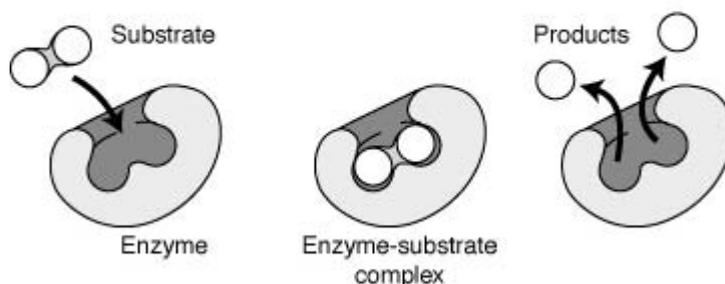
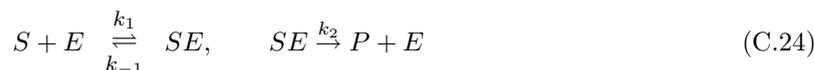


Figura C.9: Meccanismo dell'attività enzimatica ([link 109](#)).

In questo paragrafo cercheremo, attraverso alcuni esempi classici, di evidenziare il possibile ruolo dei modelli matematici nella comprensione delle reazioni enzimatiche. Per approfondire e estendere le nozioni introdotte, segnaliamo [643], [330], [824], [1005], [974], [1063], [1008].

Esempio C.2 (*Reazione di Michaelis-Menten*) Una delle reazioni enzimatiche più elementari, proposta per la prima volta da Michaelis e Menten¹⁷, interessa un substrato S che reagisce con un enzima E per formare un complesso SE che a sua volta è convertito in un prodotto P e nell'enzima. In maniera schematica, si ha



ove k_1 , k_{-1} e k_2 sono dei parametri costanti associati con le velocità di reazione. Il simbolo \rightleftharpoons indica che la reazione è *reversibile*, mentre \rightarrow indica che la reazione si sviluppa solo in un senso. Il meccanismo di reazione (C.24) indica che una molecola di S si combina con una molecola di E per formare una molecola di SE , che può produrre una molecola di P e una ancora di E .

Utilizzando la *legge di massa azione* e ponendo per brevità

$$s = [S], \quad e = [E], \quad c = [SE], \quad p = [P]$$

al meccanismo di reazione (C.24) corrisponde il seguente sistema di equazioni differenziali (non lineari)

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -k_1 e s + k_{-1} c & \frac{de}{dt} &= -k_1 e s + (k_{-1} + k_2) c \\ \frac{dc}{dt} &= k_1 e s - (k_{-1} + k_2) c & \frac{dp}{dt} &= k_2 c \end{aligned} \quad (\text{C.25})$$

catalysis. . . Enzymes accelerate reactions by factors of at least a million. Indeed, most reactions in biological systems do not occur at perceptible rates in the absence of enzymes. Even a reaction as simple as the hydration of carbon dioxide is catalyzed by an enzyme, namely, carbonic anhydrase. In fact, carbonic anhydrase is one of the fastest enzymes known. Each enzyme molecule can hydrate 10^5 molecules of CO_2 per second. This catalyzed reaction is 10^7 times faster than the uncatalyzed one" ([1063]).

¹⁷Leonor Michaelis (1875–1949), Maud Leonora Menten (1879–1960): *Die Kinetik der Invertinwirkung* (The kinetics of invertase activity). *Biochemische Zeitschrift* **49**, 333-369 (1913).

Il modello matematico è completato da opportune condizioni iniziali; ad esempio, all'inizio del processo si ha

$$s(0) = s_0, \quad e(0) = e_0, \quad c(0) = 0, \quad p(0) = 0 \quad (\text{C.26})$$

Osserviamo che dalla quarta equazione del sistema (C.25) si ha, integrando tra 0 e t

$$p(t) = k_2 \int_0^t c(\tau) d\tau \quad (\text{C.27})$$

per cui la concentrazione del prodotto $p(t)$ può essere calcolata a partire da quella del composto SE . Osserviamo inoltre che, sommando la seconda e la terza delle equazioni di (C.25), si ottiene

$$\frac{de}{dt} + \frac{dc}{dt} = 0 \Rightarrow e(t) + c(t) = e_0 \quad (\text{C.28})$$

Tale risultato corrisponde al fatto che E funziona da catalizzatore, ossia facilita la reazione, e la sua concentrazione, libera più combinata, è una costante nel tempo. In definitiva, il sistema originario (C.25) si riduce al seguente sistema di due equazioni nelle incognite $s(t)$ e $c(t)$

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -k_1 e_0 s + (k_1 s + k_{-1})c \\ \frac{dc}{dt} &= k_1 e_0 s - (k_1 s + k_{-1} + k_2)c \end{aligned} \quad (\text{C.29})$$

con le condizioni iniziali $s(0) = s_0$ e $c(0) = 0$.

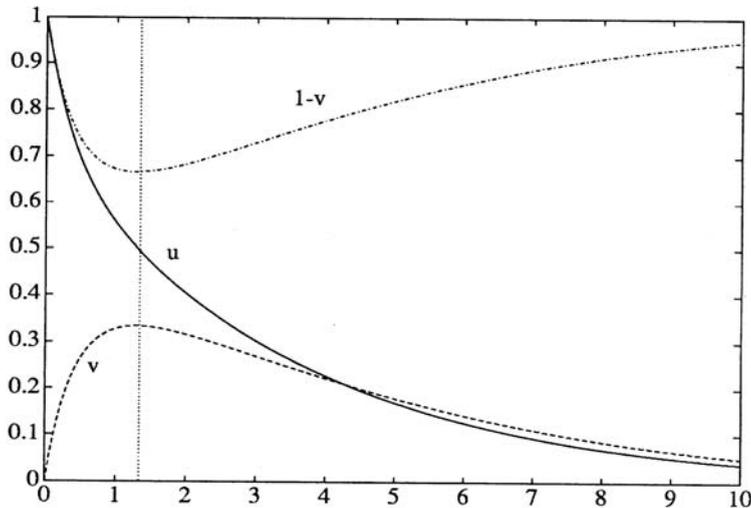


Figura C.10: Comportamento delle soluzioni del sistema (C.31) come funzioni del tempo τ . La funzione $1 - v$ corrisponde all'enzima libero e/e_0 .

Per l'analisi del sistema (C.29) è opportuno riformulare il sistema in variabili adimensionate. Posto

$$\begin{aligned} \tau &= k_1 e_0 t, & u(\tau) &= \frac{s(t)}{s_0}, & v(\tau) &= \frac{c(t)}{e_0} \\ \lambda &= \frac{k_2}{k_1 s_0}, & K &= \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0}, & \epsilon &= \frac{e_0}{s_0} \end{aligned} \quad (\text{C.30})$$

si ha il seguente sistema

$$\frac{du}{d\tau} = -u + (u + K - \lambda)v \quad (\text{C.31a})$$

$$\epsilon \frac{dv}{d\tau} = u - (u + K)v \quad (\text{C.31b})$$

$$u(0) = 1, \quad v(0) = 0 \quad (\text{C.31c})$$

Osserviamo che per definizione $K - \lambda > 0$. Lo stato stazionario del sistema (C.31) è dato dai valori $u = 0$ e $v = 0$; esso rappresenta lo stato di totale conversione del substrato nel composto prodotto¹⁸.

Il comportamento *qualitativo* delle soluzioni può essere esaminato nel seguente modo. Vicino a $\tau = 0$ si ha $du/d\tau < 0$, e quindi u decresce a partire da $u = 1$, e poiché $dv/d\tau > 0$, v aumenta a partire da 0 e continua ad aumentare fino a che $v = u/(u + K)$ ove $dv/d\tau = 0$; dal momento che la u continua a diminuire, si ha che la v , dopo aver raggiunto il massimo, decresce tendendo a zero. Il comportamento globale delle funzioni $u(\tau)$, $v(\tau)$ e $e/e_0 = 1 - v$ è illustrato in Figura C.10, ottenuta risolvendo numericamente il sistema (C.31).

Ipotesi di stato pseudo-stazionario

Gli enzimi sono caratterizzati dall'essere estremamente efficienti, in maniera che la loro concentrazione è usualmente molto minore di quelle dei substrati coinvolti nella reazione. Ne segue che nella forma adimensionata (C.31) si ha di solito $\epsilon = e_0/s_0 \ll 1$: tipicamente, ϵ è compreso nell'intervallo da 10^{-2} a 10^{-7} . Questo fatto rende *delicata* la risoluzione numerica del problema a valori iniziali (C.31) per la presenza di una situazione *stiff*. Per un'analisi di questo aspetto rinviando a [241], Capitolo 7. Nel seguito di questo paragrafo illustreremo brevemente una procedura classica per ottenere una soluzione approssimata (asintotica) del problema (C.31).

Ricordiamo che una soluzione *stazionaria* del sistema (C.31) è una soluzione che verifica le equazioni $du/d\tau = 0$, $dv/d\tau = 0$. Abbiamo già osservato che una soluzione stazionaria è fornita dai valori $u = 0$, $v = 0$. Tali valori non soddisfano naturalmente le condizioni iniziali (C.31c), ma forniscono i valori a cui le soluzioni del problema a valori iniziali (C.31) convergono asintoticamente per $\tau \rightarrow \infty$. Nel caso in cui si fosse interessati soltanto al comportamento asintotico della reazione, il problema sarebbe in questo modo completamente risolto.

Guardando alla Figura C.10, si vede che il comportamento della funzione $v(\tau)$ può essere suddiviso nel tempo in due fasi: nella prima (da 0 fino alla retta verticale tratteggiata) la funzione aumenta, mentre nella seconda essa ha un comportamento analogo a quello della funzione u . Scrivendo l'equazione (C.31b) nella forma $dv/d\tau = (u - (u + K)v)/\epsilon$, si vede che per $\tau \approx 0$ si ha $dv/d\tau \gg 1$, quanto più è piccolo ϵ . Ne segue che la prima fase è tanto più breve quanto più è piccolo il numero ϵ . Nella maggior parte delle situazioni sperimentali essa non è direttamente osservabile.

L'ipotesi di *stato pseudo-stazionario* di Michaelis-Menten consiste, dal punto di vista matematico, nel supporre $\epsilon dv/d\tau = 0$ per ogni τ , ossia nel ritenere la reazione corrispondente al complesso substrato-enzima $v(\tau)$ talmente veloce, nel confronto con la reazione per la $u(\tau)$, da raggiungere immediatamente uno stato di equilibrio. Le equazioni (C.31a) e (C.31b) si riducono allora alle seguenti, ove con $u_0(\tau)$ e $v_0(\tau)$ sono indicate le soluzioni pseudo-stazionarie¹⁹

$$\frac{du_0}{d\tau} = -u_0(\tau) + (u_0(\tau) + K - \lambda)v_0(\tau) \quad (\text{C.32a})$$

$$0 = u_0(\tau) - (u_0(\tau) + K)v_0(\tau) \quad (\text{C.32b})$$

¹⁸La reazione $SE \leftarrow P + E$ deve esistere per motivi termodinamici, per cui la conversione completa del substrato nel composto prodotto non è possibile. Tuttavia, la costante di velocità della precedente reazione è usualmente piccola, per cui in pratica essa viene, come abbiamo fatto, trascurata.

¹⁹La procedura può essere completamente giustificata dal punto di vista matematico utilizzando la teoria delle *perturbazioni singolari* (cfr. ad esempio [726], [824]).

Si ottiene in questo modo un sistema misto *differenziale-algebrico*, per il quale non è possibile imporre ambedue le condizioni iniziali $u_0(0) = 1$ e $v_0(0) = 0$. In effetti se $u_0(0) = 1$, dalla (C.32b) si ha $v_0 = 1/(1 + K) \neq 0$.

Il sistema (C.32) può essere risolto nel seguente modo

$$v_0 = \frac{u_0}{u_0 + K} \Rightarrow \frac{du_0}{d\tau} = -u_0 + (u_0 + K - \lambda) \frac{u_0}{u_0 + K} = -\lambda \frac{u_0}{u_0 + K}$$

da cui, imponendo la condizione iniziale $u_0(0) = 1$

$$u_0(\tau) + K \ln u_0(\tau) = 1 - \lambda\tau, \quad v_0(\tau) = \frac{u_0(\tau)}{u_0(\tau) + K} \quad (\text{C.33})$$

Il calcolo di $u_0(\tau)$ richiede la risoluzione di una equazione non lineare per ogni τ .

Dal punto di vista biologico, la quantità di interesse è in generale la *velocità di reazione*, ossia la quantità $du/d\tau$, chiamata anche velocità di *uptake* della concentrazione del substrato. Essa viene determinata sperimentalmente misurando la concentrazione del substrato $s(t)$ in vari istanti; più precisamente, a partire da tali valori si determina, mediante estrapolazione, il valore sperimentale di $r = |ds/dt|$ per $t = 0$. Indicando con r_0 l'approssimazione pseudo-stazionaria di r , dalla (C.33) si ha

$$r_0 = \left| \frac{du_0(\tau)}{d\tau} \right|_{\tau=0} = \lambda \frac{u_0(0)}{u_0(0) + K} = \frac{\lambda}{1 + K} \quad (\text{C.34})$$

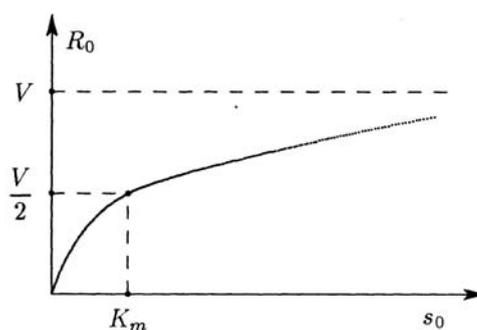
da cui, indicando con R_0 la corrispondente velocità nelle variabili originarie (dimensionate), si ottiene la seguente relazione nota come *relazione di Michaelis-Menten*²⁰

$$R_0 = \left| \frac{ds}{dt} \right|_{t=0} = s_0 \frac{du}{d\tau} \frac{d\tau}{dt} = s_0 \frac{\lambda}{1 + K} k_1 e_0 = \frac{k_2 e_0 s_0}{s_0 + K_m} = \frac{V s_0}{s_0 + K_m}$$

ove si è posto

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

$$V = k_2 e_0$$



K_m è detta la *costante di Michaelis* e V è la velocità massima della reazione.²¹ Si verifica immediatamente che per $s_0 = K_m$ si ha $R_0 = V/2$. Inoltre, dal momento che per $s_0 \rightarrow \infty$ si ha $R_0 \rightarrow V$, per

²⁰La relazione di Michaelis-Menten, sebbene abbia tratto le origini nell'ambito delle reazioni chimiche, ha un'applicabilità più vasta; in generale, essa può essere utile nei contesti in cui vi è un "grande" flusso di "clienti" (le molecole di substrato) che aspettano di essere serviti da un numero "limitato" di "operatori" (le molecole di enzima).

²¹"The K_m values of enzymes range widely. For most enzymes, K_m lies between 10^{-1} and 10^{-7} M. The K_m value for an enzyme depends on the particular substrate and also on environmental conditions such as pH, temperature, and ionic strength ([1063]).

valori sufficientemente elevati di s_0 la velocità della reazione è data approssimativamente da V ed è indipendente dalla concentrazione del substrato; si dice allora che la reazione presenta il fenomeno della saturazione²².

Ricordiamo che per la determinazione dei parametri V e K_m a partire dai dati sperimentali la relazione $R_0 = V s_0 / (s_0 + K_m)$ viene spesso scritta nel modo seguente

$$\frac{1}{R_0} = \frac{1}{V} + \frac{K_m}{V s_0}$$

Tale rappresentazione, nota anche come *Lineweaver-Burk plot*, permette di avere una relazione lineare tra le variabili $1/s_0$ e $1/R_0$ e quindi di utilizzare per il fitting il metodo dei minimi quadrati con un polinomio di primo grado.

Esempio C.3 (*Fenomeni di cooperazione*) Nel modello (C.24) una molecola dell'enzima si combina con una molecola di substrato, cioè l'enzima ha un solo sito di legame. Vi sono comunque numerosi esempi nei quali gli enzimi possono legarsi in differenti siti, a più di una molecola di substrato. Ad esempio, l'emoglobina ha 4 siti per le molecole di ossigeno. Una reazione tra un enzima e un substrato è considerata *cooperativa* se un singola molecola di enzima, una volta che si è legata a una molecola di substrato in un sito, può legarsi ad un'altra molecola in sito differente. Un altro importante comportamento di tipo cooperativo si ha quando un enzima con più siti disponibili è tale che il legame con una molecola di substrato in un determinato sito può influenzare la possibilità di legame di altre molecole di substrato in un altro sito. Tale interazione indiretta è chiamata *allosteria* (*allostery*); più in particolare, se un substrato che si lega ad un sito aumenta l'attività di legame in un altro sito il substrato viene detto un *attivatore* (*activator*), mentre se diminuisce l'attività è detto un *inibitore* (*inhibitor*).²³

Rinviando per maggiori dettagli, ad esempio, a [813], [1063], [387], [1122], [638], [824], come illustrazione di fenomeno cooperativo consideriamo il modello costituito da una molecola di enzima E che si lega a una molecola di substrato S per formare un complesso substrato-enzima C_1 . Tale complesso, non solo può decomporsi per formare un prodotto P e di nuovo l'enzima E , ma può ancora combinarsi con un'altra molecola di substrato per formare un complesso, a due legami, substrato-enzima C_2 . Tale complesso può decomporsi per formare il prodotto P e il complesso, a un solo legame, C_1 . Il modello è allora descritto dal seguente meccanismo di reazione



²²L'introduzione in una reazione chimica di un reagente in quantità opportunamente elevata in modo da rendere la reazione indipendente dalla concentrazione di quel reagente è una tecnica biochimica comunemente utilizzata per ridurre il numero delle variabili indipendenti associate con la reazione assegnata.

²³"An enzyme inhibitor is a substance that inhibits the catalytic action of the enzyme. Enzyme inhibition is a common feature of enzyme reactions, and is an important means by which the activity of enzymes is controlled. Inhibitors come in many different types. For example, irreversible inhibitors, or catalytic poisons, decrease the activity of the enzyme to zero. This is the method of action of cyanide and many nerve gases" ([638]).

al quale corrisponde il seguente sistema differenziale

$$\frac{ds}{dt} = -k_1 s e + (k_{-1} - k_3 s)c_1 + k_{-3} c_2 \quad (\text{C.36a})$$

$$\frac{dc_1}{dt} = k_1 s e - (k_{-1} + k_2 + k_3 s)c_1 + (k_{-3} + k_4)c_2 \quad (\text{C.36b})$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_3 s c_1 - (k_{-3} + k_4)c_2 \quad (\text{C.36c})$$

$$\frac{de}{dt} = -k_1 s e + (k_{-1} + k_2)c_1 \quad (\text{C.36d})$$

$$\frac{dp}{dt} = k_2 c_1 + k_4 c_2 \quad (\text{C.36e})$$

$$s(0) = s_0, \quad e(0) = e_0, \quad c_1(0) = c_2(0) = p(0) = 0 \quad (\text{C.36f})$$

Sommando tra loro le equazioni (C.36b), (C.36c) e (C.36d), si ottiene la relazione di conservazione dell'enzima

$$\frac{dc_1}{dt} + \frac{dc_2}{dt} + \frac{de}{dt} = 0 \Rightarrow e + c_1 + c_2 = e_0$$

La concentrazione del prodotto $p(t)$ può essere ottenuta una volta che si sono calcolate le concentrazioni $c_1(t)$ e $c_2(t)$. Tenendo conto di tali risultati e introducendo il seguente dimensionamento

$$\begin{aligned} \tau &= k_1 e_0 t, & u &= \frac{s}{s_0}, & v_1 &= \frac{c_1}{e_0}, & v_2 &= \frac{c_2}{e_0} \\ a_1 &= \frac{k_{-1}}{k_1 s_0}, & a_2 &= \frac{k_2}{k_1 s_0}, & a_3 &= \frac{k_3}{k_1}, & a_4 &= \frac{k_4}{k_1 s_0} \\ a_5 &= \frac{k_4}{k_1 s_0}, & \epsilon &= \frac{e_0}{s_0} \end{aligned}$$

il sistema (C.36) si riduce al seguente

$$\frac{du}{dt} = -u + (u - a_3 u + a_1)v_1 + (a_4 + u)v_2 \quad (\text{C.37a})$$

$$\epsilon \frac{dv_1}{dt} = u - (u + a_3 u + a_1 + a_2)v_1 + (a_4 + a_5 - u)v_2 \quad (\text{C.37b})$$

$$\epsilon \frac{dv_2}{dt} = a_3 u v_1 - (a_4 + a_5)v_2 \quad (\text{C.37c})$$

$$u(0) = 1, \quad v_1(0) = v_2(0) = 0 \quad (\text{C.37d})$$

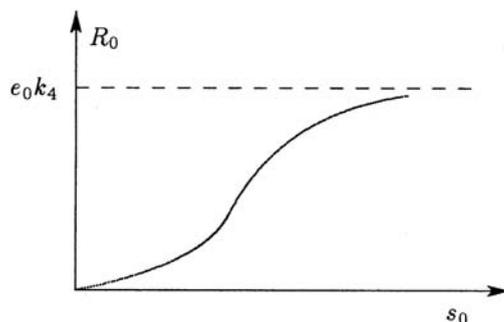
Come per il modello di Michaelis-Menten considerato in precedenza, si ha una perturbazione singolare per $0 < \epsilon \ll 1$. In questo caso, per $\tau \gg \epsilon$, ossia in una regione osservabile sperimentalmente, si possono approssimare le soluzioni u, v_1, v_2 mediante la risoluzione del sistema pseudo-stazionario che si ottiene ponendo in (C.37) $\epsilon dv_1/dt = 0$ e $\epsilon dv_2/dt = 0$. Da tale sistema, procedendo in maniera analoga a quanto fatto in precedenza, si ricava la seguente generalizzazione della relazione di Michaelis-Menten

$$R_0(s_0) = \left. \frac{ds}{dt} \right|_{t=0} = e_0 s_0 \frac{k_2 K'_M + k_4 s_0}{K_m K'_m + K'_m s_0 + s_0^2} \quad (\text{C.38})$$

ove

$$K_m = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1}$$

$$K'_m = \frac{k_4 + k_{-3}}{k_3}$$



Per $s_0 \rightarrow \infty$, si ha $R_0(s_0) \rightarrow e_0 k_4$. L'aspetto interessante della relazione (C.38) è la sua possibilità di avere, per opportune scelte dei parametri, un punto di flesso. Questo può essere visto osservando, ad esempio che se $k_2 = 0$ la funzione R_0 si comporta per valori di s_0 sufficientemente piccoli come s_0^2 . Un comportamento di questo tipo è effettivamente osservato sperimentalmente, ad esempio, nella reazione tra ossigeno e emoglobina.

C.4 Glicolisi; comportamento oscillatorio

Le principali sostanze dalle quali le cellule ricavano energia sono l'ossigeno e le sostanze nutritive che provengono dagli alimenti: carboidrati, grassi e proteine. Nell'organismo umano, praticamente tutti i carboidrati sono convertiti in glucosio prima di pervenire alla cellula, le proteine sono degradate ad aminoacidi ed i grassi neutri ad acidi grassi (cfr. Figura C.11 per una rappresentazione schematica dell'ingresso nella cellula dell'ossigeno e delle sostanze nutritive ([500])). All'interno della cellula le sostanze nutritive reagiscono chimicamente con l'ossigeno sotto l'influenza di vari enzimi. L'energia liberata dalle sostanze nutritive viene utiliz-

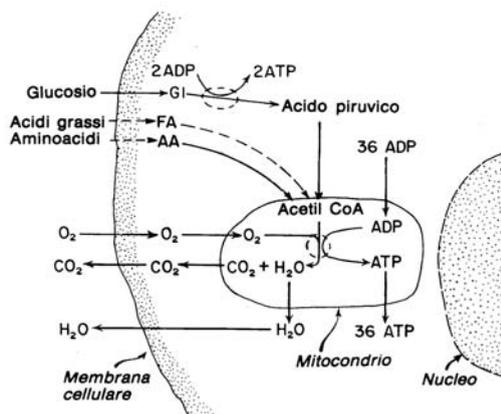


Figura C.11: Formazione di adenosintrifosfato (ATP) nella cellula: la maggior parte dell'ATP si forma nei mitocondri ([500]).

zata per formare adenosintrifosfato (*adenosine triphosphate*) (ATP). L'utilizzazione dell'ATP per le funzioni cellulari è illustrata in Figura C.12.

Il processo di estrarre energia utile dai legami chimici è detto metabolismo (*metabolismo*)

e con *metabolic pathway* viene indicata la sequenza delle reazioni enzimatiche che hanno luogo nel trasferimento di energia chimica da una forma ad un'altra.²⁴

Il vettore (*carrier*) comune di energia nella cellula è l'ATP.²⁵ Dalla formula chimica (cfr. Figura 2.6) si vede che l'ATP è formato dall'aggiunta di un gruppo fosfato inorganico (HPO_4^{2-}) all'adenosindifosfato (*adenosine diphosphate*, ADP), oppure dall'aggiunta di due gruppi fosfati inorganici all'adenosinmonofosfato, *adenosine monophosphate*, AMP). Il processo di aggiungere un gruppo fosfato inorganico ad una molecola è chiamato fosforilazione (*phosphorylation*). Il processo inverso (mediante idrolisi, scissione per aggiunta di molecole d'acqua) da ATP a ADP libera una grande quantità di energia.

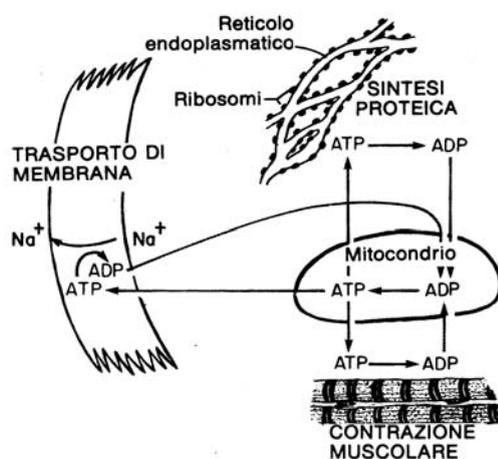


Figura C.12: Utilizzazione dell'ATP per fornire energia per tre principali funzioni cellulari: trasporto di membrana, sintesi proteica, contrazione muscolare ([500]).

²⁴ "... two major questions of biochemistry

1. How do cells extract energy and reducing power from their environment?
2. How do cells synthesize the building blocks of their macromolecules?

These processes are carried out by a highly integrated networks of chemical reactions, which are collectively known as metabolism.

More than thousand chemical reaction take place in even as simple an organism as Escherichia coli. The array of reactions may seem overwhelming at first glance. However, closer scrutiny reveals that metabolism has a coherent design containing many common motifs. The number of reactions in metabolism is large, but the number of kinds of reactions is relatively small. The mechanism of these reactions are usually quite simple. Methabolic pathways are also regulated in common ways" ([1063]).

²⁵Il ruolo centrale dell'ATP negli scambi di energia nei sistemi biologici fu messo in evidenza nel 1941 da Fritz Lipmann e Herman Kalckar. Il premio Nobel 1997 per la Chimica è stato attribuito a 3 biochimici (J. Walker, P. Boyer, J. Skou) per la determinazione dettagliata del meccanismo mediante il quale l'ATP trasporta energia (" *The enzyme which makes ATP is called ATP synthase, or ATPase, and sits on the mitochondria in animal cells or chloroplasts in plant cells. Walker first determined the amino acid sequence of this enzyme, and then elaborated its 3 dimensional structure. Boyer showed that contrary to the previously accepted belief, the energy requiring step in making ATP is not the synthesis from ADP and phosphate, but the initial binding of the ADP and the phosphate to the enzyme. Skou was the first to show that this enzyme promoted ion transport through membranes, giving an explanation for nerve cell ion transport as well as fundamental properties of all living cells*" (cfr. [link](#) 110).)

L'energia per effettuare il lavoro chimico è reso disponibile alla cellula dall'ossidazione del glucosio in anidride carbonica e acqua. Una certa quantità di tale energia è dissipata per diffusione di calore, ma un'altra quantità è memorizzata in legami chimici. In termini 'macroscopici' la reazione chimica corrispondente all'ossidazione del glucosio può essere descritta nel seguente modo



ma, naturalmente, tale reazione 'riassume' una serie di reazioni enzimatiche elementari, con tre gruppi di reazioni principali: la glicolisi (*glycolysis*), il ciclo di Krebs (*Krebs cycle*) e il sistema di trasporto elettronico (*electron transport, cytochrome*).

In particolare, la glicolisi coinvolge 11 reazioni elementari enzimatiche. Nel seguito, come esemplificazione di utilizzazione dello *strumento matematico*, considereremo un modello semplificato dei passi iniziali. Per un approfondimento del fenomeno della glicolisi, rinviemo ad esempio a [1063], [669], [771], [836]. I primi tre passi della glicolisi sono (cfr. Figura C.13)

1. la fosforilazione (phosphorylation) del glucosio (glucose) a glucosio 6-fosfato (glucose 6-phosphate);
2. la isomerizzazione (isomerization) del glucosio 6-fosfato a fruttosio 6-fosfato (fructose 6-phosphate);
3. la fosforilazione del fruttosio 6-fosfato a fruttosio 1,6-bifosfato (fructose 1,6-bifosfato).

L'ultima reazione è catalizzata dall'enzima fosfofruttochinasi (phosphofruktokinase, PFK1).

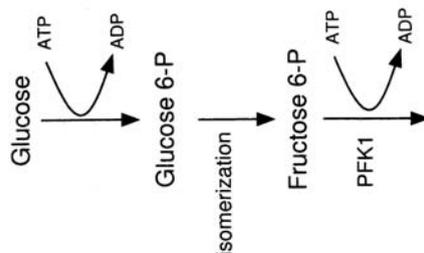


Figura C.13: Le prime tre reazioni nella glicolisi ([638]).

L'enzima PFK1 è un esempio di un enzima allosterico (allostericamente inibito dall'ATP). Osserviamo che l'ATP è sia un substrato del PFK1, legandosi a un sito catalitico, che un inibitore allosterico, legandosi a un sito regolatore (regulatory site). L'inibizione dovuta all'ATP è rimossa dall'AMP, e allora l'attività del PFK1 aumenta al diminuire del rapporto di ATP e AMP. Come il PFK1 fosforilizza il fruttosio 6-P, l'ATP è convertito a ADP e l'ADP, a sua volta, è riconvertito in ATP e AMP attraverso la reazione



che è catalizzata dall'enzima adenilatochinasi (adenylate kinase). Dal momento che, normalmente, vi è una piccola quantità di AMP nelle cellule, la conversione di ADP in ATP e AMP serve a diminuire significativamente il rapporto ATP/AMP, attivando quindi il PFK1. Questo

è un esempio di *positive feedback loop* (cfr. Capitolo 4): più grande l'attività del PFK1, più piccolo il rapporto ATP/AMP, e allora aumento ulteriore dell'attività del PFK1.

Un altro importante attivatore allosterico del PFK1 è il fruttosio 2,6-bifosfato (fructose 2,6-biphosphate, [1063]), che è formato dal fruttosio 6-fosfato in una reazione catalizzata dal fosfofruttochinasi 2 (phosphofructokinase 2, PFK2). Un'abbondanza di fruttosio 6-fosfato porta a una corrispondente abbondanza di fruttosio 2,6-bifosfato, e quindi a un corrispondente aumento nell'attività di PFK1. Questo è un esempio di *negative feedback loop*: un aumento nella concentrazione del substrato porta a una maggiore velocità di reazione e del consumo del substrato.

Di particolare interesse, è la possibilità che, in certe condizioni, l'attività della glicolisi abbia comportamento *oscillatorio*, o anche *caotico* (cfr. [841], [545]).

Un modello matematico che 'riproduce' tale comportamento è stato proposto da Sel'kov ([1011]). In realtà tale modello, successivamente modificato in [465], 'cattura' solo il feedback positivo e non tiene conto del processo feedback negativo, messo in evidenza più recentemente.

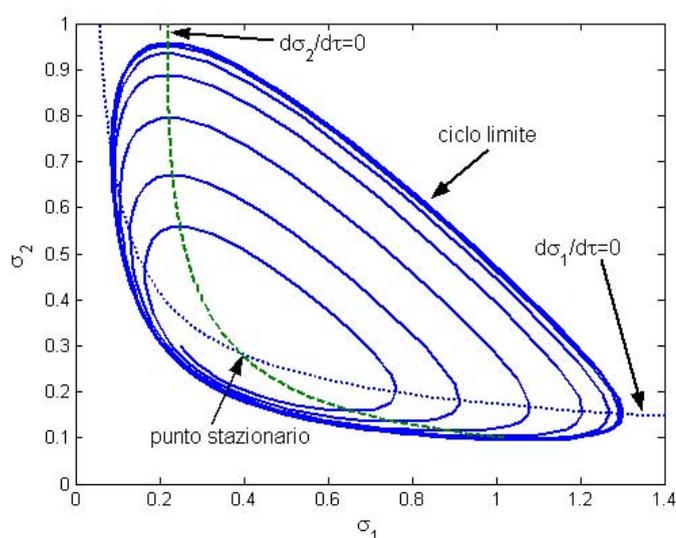
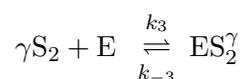


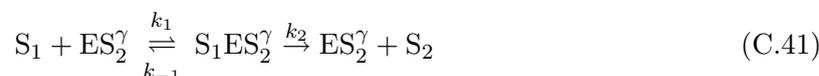
Figura C.14: 'Phase portrait' corrispondente al modello della glicolisi di Selkov, con $\nu = 0.0285$, $\eta = 0.1$, $\alpha = 1.0$, $\gamma = 2$.

Lo schema di reazioni proposto da Sel'kov è il seguente: PFK1 (indicato con E) è attivato o disattivato a seguito di associazione o dissociazione con γ molecole di ADP (indicato con S_2)



e ATP (indicato con S_1) può legarsi con una forma attivata di enzima per produrre ADP. Inoltre, si suppone che S_1 sia aggiunto con velocità stazionaria, mentre il prodotto S_2 è rimosso

irreversibilmente. Si ha quindi



Applicando la legge di massa azione, si ha il seguente sistema di differenziale ($s_1 = [S_1]$, $s_2 = [S_2]$, $e = [E]$, $x_1 = [ES_2^\gamma]$, $x_2 = [S_1ES_2^\gamma]$)

$$\frac{ds_1}{dt} = \nu_1 - k_1 s_1 x_1 + k_{-1} x_2 \quad (C.43)$$

$$\frac{ds_2}{dt} = k_2 x_2 - k_3 s_2^\gamma e + k_{-3} x_1 - \nu_2 s_2 \quad (C.44)$$

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 s_1 x_1 + (k_{-1} + k_2) x_2 + k_3 s_2^\gamma e - k_{-3} x_1 \quad (C.45)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_1 s_1 x_1 - (k_{-1} + k_2) x_2 \quad (C.46)$$

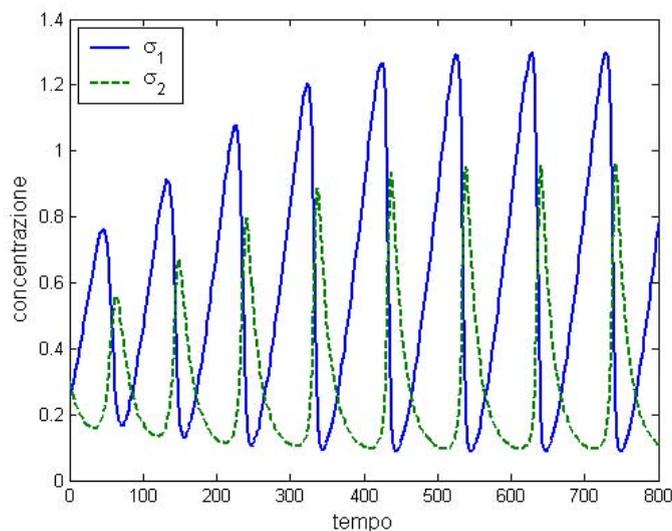


Figura C.15: Evoluzione di σ_1 e σ_2 verso una soluzione periodica nel modello della glicolisi di Selkov.

Il numero delle equazioni differenziali può essere ridotto tenendo conto la quantità totale di enzima disponibile è conservato: $e + x_1 + x_2 = e_0$. Introducendo le seguenti variabili adimensionate

$$\sigma_1 = \frac{k_1 s_1}{k_2 + k_{-1}}, \quad \sigma_2 = \left(\frac{k_3}{k_{-3}} \right)^{1/\gamma}, \quad u_1 = \frac{x_1}{e_0}, \quad u_2 = \frac{x_2}{e_0}, \quad t = \frac{k_2 + k_{-1}}{e_0 k_1 k_2} \tau$$

si ha

$$\frac{d\sigma_1}{d\tau} = \nu - \frac{k_2 + k_{-1}}{k_2} u_1 \sigma_1 + \frac{k_{-1}}{k_2} u_2 \quad (\text{C.47})$$

$$\frac{d\sigma_2}{d\tau} = \alpha \left[u_2 - \frac{k_{-3}}{k_2} \sigma_2^\gamma (1 - u_1 - u_2) + \frac{k_{-3}}{k_2} u_1 \right] - \eta \sigma_2 \quad (\text{C.48})$$

$$\epsilon \frac{du_1}{d\tau} = u_2 - \sigma_1 u_1 + \frac{k_{-3}}{k_2 + k_{-1}} [\sigma_2^\gamma (1 - u_1 - u_2) - u_1] \quad (\text{C.49})$$

$$\epsilon \frac{du_2}{d\tau} = \sigma_1 u_1 - u_2 \quad (\text{C.50})$$

ove

$$\epsilon = \frac{e_0 k_1 k_2}{(k_2 + k_{-1})^2}, \quad \nu = \frac{\nu_1}{k_2 e_0}, \quad \eta = \frac{\nu_2 (k_2 + k_{-1})}{k_1 k_2 e_0}, \quad \alpha = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1} \left(\frac{k_3}{k_{-3}} \right)^{1/\gamma}$$

Assumendo $\epsilon \ll 1$, si ha che u_1, u_2 sono variabili 'fast' e possono essere poste uguali ai valori quasi-stazionari

$$u_1 = \frac{\sigma_2^\gamma}{\sigma_2^\gamma \sigma_1 + \sigma_2^\gamma + 1}, \quad u_2 = \frac{\sigma_1 \sigma_2^\gamma}{\sigma_2^\gamma \sigma_1 + \sigma_2^\gamma + 1} = f(\sigma_1, \sigma_2)$$

e con questi valori l'evoluzione di σ_1, σ_2 è descritta dal sistema differenziale

$$\frac{d\sigma_1}{d\tau} = \nu - f(\sigma_1, \sigma_2) \quad (\text{C.51})$$

$$\frac{d\sigma_2}{d\tau} = \alpha f(\sigma_1, \sigma_2) - \eta \sigma_2 \quad (\text{C.52})$$

corredato da opportune condizioni iniziali.

Analizzando la stabilità del sistema, si può mostrare che per valori opportuni di ν , vi è un'orbita *periodica stabile*. Lasciando lo studio analitico come utile esercizio, in Figura C.14 è rappresentato il piano delle fasi in corrispondenza ai valori $\nu = 0.0285, \eta = 0.1, \alpha = 1.0, \gamma = 2$ e in Figura C.15 è mostrata l'evoluzione di σ_1, σ_2 nel tempo. I risultati sono ottenuti mediante il seguente programma in Matlab.

```
function dy=selkov(t,y,nu,eta,al,ga)
f=y(1).*y(2).^ga./(y(2)^ga.*y(1)+y(2).^ga+1);
dy=[nu-f; al*f-eta*y(2)];
-----
nu=0.0285;eta=0.1;al=1.0;ga=2;
[t,y]=ode45(@selkov,[0 800],[0.25 0.3],[],nu,eta,al,ga);
plot(t,y(:,1),t,y(:,2))
```

Il modello ora illustrato, pur riproducendo in maniera qualitativa alcune caratteristiche del sistema della glicolisi, non è in grado di interpretare correttamente diversi dati sperimentali. In realtà, sono necessari modelli più dettagliati della reazione. In questa direzione si veda ad esempio [465], e per una panoramica [825].

Fine del mondo

Sul numero 132 di *Science* del 1960 ([404]) veniva pubblicato un articolo dal titolo sorprendente: “Doomsday: Friday, 13 November, A.D. 2026”, nel quale si prevedeva la ‘fine del mondo’ per il giorno ‘Venerdì 13 Novembre’ (!) del 2026. In tale giorno infatti la popolazione mondiale avrebbe raggiunto dimensione ‘infinita’.

La conclusione era basata sulla constatazione che il seguente modello matematico, dipendente da tre parametri

$$P(t) = \frac{1.79 * 10^{11}}{(2026.87 - t)^{0.99}}$$

ove t è il tempo, misurato in anni, $P(t)$ è il numero di individui della popolazione mondiale e i numeri: $1.79 * 10^{11}$, 2026.87, 0.99 sono i valori dei tre parametri ottenuti con una operazione di fitting, descriveva ‘sorprendentemente’ bene l’evolversi della popolazione nel passato.

L’articolo suscitò, ovviamente, una certo scalpore, data anche la notorietà, nell’ambito dello studio delle popolazioni, di uno degli autori (H. von Foerster). Venne segnalato, infatti, non solo sul *Time* e sul *New York Times*, ma, probabilmente, è l’unico articolo di *Science* ad essere stato oggetto di ‘Pogo cartoon strips’.

In realtà, la previsione utilizza un’operazione di ‘estrapolazione’ e, come è noto, il fatto che la funzione interpoli bene i dati del passato non assicura che lo stesso avvenga per i dati del futuro (il modello è di tipo black box!). Questa, in effetti, era la critica più ovvia avanzata contro la previsione.

Ma, la ‘doomsday equation’ venne successivamente confrontata con i dati reali della popolazione. Riportiamo da [1099] alcuni di questi confronti.

Nel 1975, la ‘doomsday equation’ prevedeva una popolazione di 3.5899 miliardi di individui: il Population Reference Bureau riportava 3.97 miliardi.

Nel 1980, la ‘doomsday equation’ prevedeva una popolazione di 3.969 miliardi di individui: il Population Reference Bureau riportava 4.414 miliardi.

Pertanto, dopo venti anni, e nonostante diversi anni di sforzi per la pianificazione delle nascite, il dato reale era al di sopra di 445 milioni della previsione, e l’articolo [1099] terminava con una punta di pessimismo.

Al 1 gennaio 2001 il Population Reference Bureau riporta 6.116 miliardi, con un aumento annuo di 80 milioni. La ‘doomsday equation’ prevede, invece, 6.88 miliardi, con un aumento annuo di 253 milioni.

Living things - even something as small as a virus - are horribly complex objects.
The biologist, therefore, should be willing to employ any techniques
that will provide him with a simpler way of looking at things.
Mathematics, perhaps surprisingly, can be of great help in just this way.
J. L. Howland

Glossario

Per comodità viene riportato il significato di alcuni termini utilizzati nel testo. Essendo per tali termini la lingua standard, si è preferito utilizzare per la definizione direttamente l'inglese.

Il glossario è tratto sostanzialmente da [766] (cfr. [link 16](#)) e da [829]; molto utile il collegamento ai [links 3, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96](#).

Dal momento che è importante, quando si considerano le strutture molecolari, avere il senso delle dimensioni, delle velocità di reazione e delle energie coinvolte, nelle Figure C.16, C.17, C.18, vengono riportati alcuni dati significativi.

Ab initio method: Usually, quantum chemical computation procedures that explicitly include all electrons and utilize their full Hamiltonian operator; occasionally used to describe pseudopotential methods or other approaches with minimal semiempirical input.

Accommodation: The ability of the eye to change its focus from distant to near objects; process achieved by the lens changing its shape.

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a life-threatening disease caused by a virus and characterized by breakdown of the body's immune defenses.

Active immunity: immunity produced by the body in response to stimulation by a disease-causing organism or a vaccine.

Active site: The restricted part of a protein to which a substrate binds.

Adenine: A nitrogenous base, one-member of the *base pair* A-T (*adenine-thymine*).

Adiabatic: Sufficiently slow variation of the externally controllable parameters of a quantum mechanical system so that the quantum eigenstate occupation probabilities remain unchanged over time.

Adjacency matrix: For an n -atom molecule, an $n \times n$ matrix with unity as the i, j th entry if atoms i and j share a covalent bond; otherwise it is zero.

Advection: Similar in spirit to 'convection', but referring to forced flow under more general circumstances.

Affinity: Capacity for binding between two molecular units that leads to a more or less stable chemical combination.

Agglutination: the clumping together of cells that are suspended in a fluid.

Alignment: The juxtaposition of amino acids or nucleotides in homologous molecules to maximize similarity or minimize the number of inferred changes among the sequences.

Alleles: Alternative forms of a genetic *locus*; a single allele for each locus is inherited separately from each parent (e.g., at a locus for eye color the allele might result in blue or brown eyes).

Allergen: any substance that causes an allergy.

Allergy: an inappropriate and harmful response of the immune system to normally harmless substances.

Alkaloids: Nitrogen-containing organic compounds of natural origin that act as bases in solution; examples are nicotine, quinine, morphine, and lysergic acid.

Amber codon: The nucleotide triplet UAG, one of three codons that cause termination of protein synthesis.

Amino acid: Any of a class of 20 molecules that are combined to form *proteins* in living things. The sequence of amino acids in a protein and hence protein function are determined by the *genetic code*.

Amplification: An increase in the number of copies of a specific DNA fragment; can be in vivo or in vitro. See *cloning, polymerase chain reaction*.

Anionic site: Location in a protein, gel, catalytic solid, etc., that bears an excess negative charge of one or more fundamental units (the electron charge).

Annealing: The pairing of complementary single strands of DNA to form a double helix.

Anergy: a state of unresponsiveness, induced when the T cell's antigen receptor is stimulated, that effectively freezes T cell response pending a co-stimulation signal.

Anoxia: a state of no oxygen that creates major tissue distress.

Anterior chamber: The space in front of the iris and behind the cornea.

Antibody (Ab): a soluble protein molecule produced and secreted by B cells in response to an antigen, which is capable of binding to that specific antigen.

Antigen (Ag): any substance that, when introduced into the body, is recognized by the immune system.

Antigen presenting cells (APCs): B cells, cells of the monocyte lineage (including macrophages as well as dendritic cells), and various other body cells that 'present' antigen in a form that B and T cells can recognize.

Aqueous humor, aqueous fluid: Clear, watery fluid that flows between and nourishes the lens and the cornea; secreted by the ciliary processes.

Artificial neural networks: Computers whose architecture is modelled after the brain. They contain idealized neurons called nodes which are connected together in some network. Two types of such network have been considered in this module - the Hopfield network and the Perceptron network. The former can model the memory recall process in the brain, the latter can perform simple pattern recognition tasks.

Assay: Experimental procedure to determine the magnitude of a property of a substance. Usually used in a biological or biochemical context.

Associative memory: Also called 'content-addressable' memory. This type of memory is not stored on any individual neuron but is a property of the whole network. It is by inputting to the network part of the memory. This is very different from conventional computer memory where a given memory (or piece of data) is assigned a unique address which is needed to recall that memory.

Astigmatism: A condition in which the surface of the cornea is not spherical; causes a blurred image to be received at the retina.

Autoantibody: an antibody that reacts against a person's own tissue.

Autocrine: an adjective referring to growth factors or hormones that influence the metabolism and behavior of the cell that produces them.

Autoimmune disease: a disease that results when the immune system mistakenly attacks the body's own tissues. Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus are autoimmune diseases.

Autoradiography: Detects radioactively labeled molecules by their effect in creating an image on photographic film.

Axon: The 'cable' for outgoing signals. It may be up to one meter in length.

Back-propagation: A name given to the process by which the Perceptron neural network is 'trained' to produce good responses to a set of input patterns. In light of this the Perceptron network is sometimes called a 'back-prop' network.

Bacteriophages: Viruses that infect bacteria; often abbreviated as phages.

Bacterium: a microscopic organism composed by a single cell (not always infectious).

Base pair (bp): Two nitrogenous bases (*adenine* and *thymine* or *guanine* or *cytosine*) held together by weak bonds. Two strands of DNA are held together in the shape of a double helix by the bonds between base pairs.

Base sequence: The order of *nucleotide* bases in a DNA molecule.

Base sequence analysis: A method, sometimes automated, for determining the *base sequence*.

Basophil: a white blood cell that contributes to inflammatory reactions. Along with mast cells, basophils are responsible for the symptoms of allergy.

B cells: small white blood cells crucial to the immune defenses. Also known as B lymphocytes, they are derived from the bone marrow and develop into plasma cells that are the main source of antibodies.

Binocular vision: The blending of the separate images seen by each eye into a single image; allows images to be seen with depth.

Biological assay: An experimental procedure to test molecules for their ability to elicit a biochemical or pharmacological response.

Biological response modifiers: substances, either natural or synthesized, that boost, direct, or restore normal immune defenses. BRMs include interferons, interleukins, thymus hormones, and monoclonal antibodies.

Biotechnology: A set of biological techniques developed through basic research and now applied to research and product development. In particular, the use by industry of *recombinant DNA*, cell fusion, and new bioprocessing techniques.

Blind spot: (1) A small area of the retina where the optic nerve enters the eye; occurs normally in all eyes. (2) Any gap in the visual field corresponding to an area of the retina where no visual cells are present; associated with eye disease.

Bone marrow: soft tissue located in the cavity of the bones. It is the source of all blood cells.

Bootstrapping: A statistical method based on repeated random sampling with replacement from an original sample to provide a collection of new pseudoreplicate samples, from which sampling variance can be estimated.

- Born-Oppenheimer approximation, potential surface:** Approximate separation of variables in atomic and molecular quantum mechanics justified by the large ratio of nuclear to electron masses; also the potential energy surface resulting therefrom, as a function of nuclear positions.
- Catalytic antibodies:** Proteins central to the immune response that have been artificially endowed with catalytic properties.
- Cell cycle:** the ordered sequence of events whereby a cell reproduces itself by duplicating its contents and dividing into two.
- Cellular immunity:** immune protection provided by the direct action of immune cells.
- Central retinal artery:** The blood vessel that carries blood into eye; supplies nutrition to the retina.
- Central retinal vein:** The blood vessel that carries blood from the retina.
- Central vision:** See **Visual acuity**.
- Centromere:** A specialized *chromosome* region to which spindle fibers attach during cell division.
- Chemokines:** small cytokines involved in the migration and activation of cells, especially macrophages and lymphocytes. They play a central part in inflammatory responses.
- Chemokinesis:** involves an increase in movement of the cells without a directional component in response to a chemical.
- Chemotaxis:** motile response of a cell or organism that carries it towards (positive chemotaxis) a chemical substance.
- Chirality:** Geometric or topological property of a molecule or other structured object distinguishing it from its mirror image (i.e., 'handedness').
- Choroid:** The layer filled with blood vessels that nourishes the retina; part of the uvea.
- Chromosome:** The self-replicating genetic structures of cells containing the cellular DNA that bears in its *nucleotide* sequence the linear array of *genes*. In *prokaryotes* chromosomal DNA is circular, and the entire genome is carried on one chromosome. *Eucaryotic* genomes consist of a number of chromosomes whose DNA is associated with different kinds of *proteins*.
- Ciliary muscles:** The muscles that relax the zonules to enable the lens to change shape for focusing.
- Ciliary processes:** The extensions or projections of the ciliary body that secrete aqueous humor.
- Clones:** A group of cells derived from a single ancestor.
- Cloning:** The process of asexually producing a group of cells (clones), all genetically identical, from a single ancestor. In *recombinant DNA technology*, the use of DNA manipulation procedures to produce multiple copies of a single *gene* or segment of DNA is referred to as cloning DNA.
- Coalescence:** The evolutionary process viewed backward through time, so that allelic diversity is traced back through mutations to ancestral alleles. Coalescent theory can be used to make predictions about effective population sizes, ages and frequencies of alleles, selection, rates of mutation, or time to common ancestry of a set of alleles.
- Codon:** The triplet of nucleotides that represents an amino acid or a termination signal.
- Collagen:** a triple-helical protein that forms fibrils of great tensile strength; a major component of the extracellular matrix and connective tissues.
- Complementary DNA (cDNA):** DNA that is synthesized from a *messenger RNA* template; the single-stranded form is often as a *probe* in *physical mapping*.

- Complement:** a complex series of blood proteins whose action ‘complements’ the work of antibodies. Complement destroys bacteria, produces inflammation and regulates immune reactions.
- Complement cascade:** a precise sequence of events usually triggered by an antigen-antibody complex, in which each component of the complement system is activated in turn.
- Condensed phase:** A state of matter in which the constituent particles (atoms or molecules) are densely packed in space and in constant interaction with neighbors; usually refers to liquids, liquid crystals, glasses, crystalline solids, or quasicrystals.
- Cones, cone cells:** One type of specialized light-sensitive cells (photoreceptors) in the retina that provide sharp central vision and color vision. Also see **Rodes**.
- Conformation, conformation space:** Geometric specification of the spatial arrangement of a molecule, possibly flexible; the space of all possible arrangements.
- Conjunctiva:** The thin, moist tissue (membrane) that lines the inner surfaces of the eyelids and the outer surface of the sclera.
- Consensus sequence:** An idealized sequence in which each position represents the base (nucleotide) most often found when many actual sequences are compared.
- Constant region:** the part of the antibody’s structure that is characteristic for each antibody class.
- Contrast sensitivity:** The ability to perceive differences between an object and its background.
- Cornea:** The outer, transparent, dome-like structure that covers the iris, pupil, and anterior chamber; part of eye’s focusing system.
- Co-stimulation:** the delivery of a second signal from an APC to a T cell. The second signal rescues the activated T cell from anergy, allowing it to produce the lymphokines necessary for the growth of additional T cells.
- Crossing over:** The breaking during *meiosis* of one maternal and one paternal *chromosome*, the exchange of corresponding sections of DNA, and the rejoining of the chromosomes. This process can result in an exchange of *alleles* between chromosomes.
- Cyclic AMP (cAMP):** A molecule of AMP in which the phosphate group is joined to both the 3’ and 5’ positions of the ribose; its binding activates the CAP (CRP), a positive regulator of prokaryotic transcription.
- Cytokines:** powerful chemical substances secreted by cells. They include lymphokines produced by lymphocytes and monokines produced by monocytes and macrophages.
- Cytoplasm:** viscous contents of a cell contained within the plasma membrane outside its nucleus. The part of the cytoplasm not contained in any cell component is called the cytosol.
- Cytosine (C):** A *nitrogenous base*, one member of the *base pair* G-C (*guanine* and cytosine).
- Cytotoxic T cells:** a subset of T lymphocytes that can kill body cells infected by viruses or transformed by cancer.
- Degeneracy (in the genetic code):** Refers to the lack of an effect of many changes in the third base of the codon on the amino acid that is represented; that is, many different codons specify the same amino acid.
- Deletions:** Are generated by removal of a sequence of DNA, the regions on either side being joined together.
- Denaturation of DNA or RNA:** Describes its conversion from the double-stranded to the single-stranded state; separation of the strands is most often accomplished by heating.

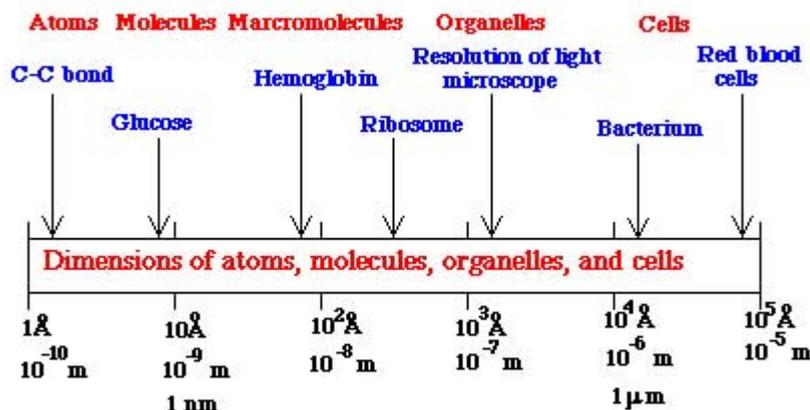


Figura C.16: Dimensioni di alcune biomolecole e cellule.

Dendrites: The ‘cables’ which deliver electrical signals to a neuron. Typically each neuron possesses tens of thousands. They are usually only one hundred thousandth of a meter in length.

Dendritic cells: white blood cells found in the spleen and other lymphoid organs. Dendritic cells typically use threadlike tentacles to enmesh antigen, which they present to T cells.

Dilation: A process by which the pupil is temporarily enlarged with special eye drops (mydriatic); allows the eye care specialist to better view the inside of the eye.

Diploid: A full set of genetic material, consisting of paired *chromosomes* -one chromosome from each parental set. Most animal cells except the *gametes* have a diploid set of chromosomes. The diploid human *genome* has 46 chromosomes. Compare *haploid*.

Discontinuous replication: Refers to the synthesis of DNA in short (Okazaki) fragments that are later joined into a continuous strand.

Divergence: The percent difference in nucleotide sequence between two related DNA sequences or in amino acid sequences between two proteins.

DNA: The molecule that encode genetic information. DNA is a double-stranded molecule held together by weak bonds between *base pairs* of *nucleotides*. The four nucleotides in DNA contain the bases: *adenine* (A), *guanine* (G), *cytosine* (C), and *thymine* (T). In nature, *base pairs* form only between A and T and between G and C; thus the *base sequence* of each single strand can be deduced from that of its partner.

DNAase: An enzyme that breaks bonds in DNA.

DNA plasmid: An autonomously replicating circular DNA molecule.

DNA polymerase: An enzyme that synthesizes a daughter strand(s) of DNA (under direction from a DNA template). May be involved in repair or replication.

DNA replication: The use of existing DNA as a template for the synthesis of new DNA strands. In humans and other *eukaryotes*, replication occurs in the *nucleus*.

DNA sequence: The relative order of *base pairs*, whether in a fragment of DNA, a *gene*, a *chromosome*, or an entire *genome*.

Docking: The fitting and binding of small molecules (ligands) at the active sites of biomacromolecules (e.g. enzymes and DNA).

Domain: A discrete portion of a *protein* with its own function. The combination of domains in a single protein determines its overall function

Double elix: The shape that two linear strands of DNA assume when bonded together.

Drusen: Tiny yellow or white deposits in the retina or optic nerve head.

E. coli: Common bacterium that has been studied intensively by geneticists because of its small genome size, normal lack of pathogenicity, and ease of growth in the laboratory.

Electrophoresis: A method of separating large molecules (such as DNA fragments or *proteins*) from a mixture of similar molecules. An electric current is passed through a medium containing the mixture, and each kind of molecule travels through the medium at a different rate, depending on its electrical charge and size. Separation is based on these differences. Agarose and acrylamide gels are the media commonly used for electrophoresis of proteins and nucleic acids.

Enantiomer: Mirror image counterpart of a chiral molecule.

Encode network: A Perceptron network designed to illustrate that the hidden layer nodes play a crucial role in allowing the network to learn about special features in the input patterns. Once it has learnt about the 'generalized' features of the training pattern it can respond usefully in new situations.

Endonucleases: Cleave bonds within a nucleic acid chain; they may be specific for RNA or for single-stranded or double-stranded DNA.

Endocrine: adjective used of a hormone produced by a gland or cell and secreted into the bloodstream to act on distant cells or tissues.

Endothelial cells: flat cells that line blood vessels and regulate exchanges between the bloodstream and surrounding tissues. They usually rest on a basal lamina.

Enzyme: A *protein* that acts as a catalyst, speeding the rate at which a biochemical reaction proceeds but not altering the direction or nature of the reaction.

Eosinophil: white blood cell that contains granules filled with chemicals damaging to parasites, and enzymes that damp down inflammatory reactions.

Epitope, idiotope: a unique shape, or marker, carried on an antigen's surface, which triggers a corresponding antibody response.

Ergodicity: Capacity of a dynamical system spontaneously to sample all of its phase space.

Eucariote: Cell or organism with membrane-bound, structurally discrete *nucleus* and other well-developed subcellular compartments. Eucariotes include all organism except *viruse*, bacteria, and blue-green algae.

Exogeneous DNA: DNA originating outside an organism.

Exons: The *protein*-coding DNA sequence of a *gene*. Compare *introns*.

Exonuclease: An *enzyme* that cleaves *nucleotides* sequentially from free ends of a linear nucleic acid substrate.

Extracellular matrix (ECM): complex network of polysaccharides (e.g. glycosaminoglycans or cellulose) and proteins (e.g. collagen) secreted by cells. Serves as a structural element in tissues and also influences their development and physiology.

Flow cytometry: Analysis of biological material by detection of the lightabsorbing or fluorescing properties of cells or subcellular fractions (i.e., *chromosomes*) passing in a narrow stream through a laser beam. An absorbance or fluorescence profile of the sample is produced. Automated sorting devices, used to fractionate samples, sort successive droplets of the analyzed stream into different fractions depending on the fluorescence emitted by each droplet.

Flow karyotyping: Use of flow cytometry to analyze and separate *chromosomes* on the basis of their DNA content.

Fluorescein angiography: A test to examine blood vessels in the retina, choroid, and iris. A special dye is injected into a vein in the arm and pictures are taken as the dye passes through blood vessels in the eye.

Footprinting: A technique for identifying the site on DNA bound by some protein by virtue of the protection of bonds in this region against attack by nucleases.

Fovea: The central part of the macula that provides the sharpest vision.

Friedenwald's coefficient: The constant of proportionality between the intraocular pressure and the slope of the pressure curve.

Fullerene: Stable molecule consisting entirely of carbon atoms arranged at the vertices of a convex polyhedron.

Fundus: The interior lining of the eyeball, including the retina, optic disc, and macula; portion of the inner eye that can be seen during an eye examination by looking through the pupil.

Galvanotaxis: The directed movement of cells induced by an applied voltage. This movement is almost always directed toward the cathode, occurs at fields around 1 mV/mm, and is argued to be involved in cell guidance during morphogenesis, and in the repair of wounds. The term galvanotropism is used for neurons, since the cell body remain stationary and the neurites grow toward the cathode. Note that these processes involve cell locomotion, and are distinct from cell electrophoresis.

Gamete: Mature male or female reproductive cell (sperm or ovum) with a *haploid set of chromosomes* (23 for humans).

Gel Electrophoresis: a DNA separation technique that is very important in DNA sequencing. Standard sequencing procedures involve cloning DNA fragments into special sequencing cloning vectors that carry tiny pieces of DNA. The next step is to determine the base sequence of the tiny fragments by a special procedure that generates a series of even tinier DNA fragments that differ in size by only one base. These nested fragments are separated by gel electrophoresis, in which the DNA pieces are added to a gelatinous solution, allowing the fragments to work their way down through the gel. Smaller pieces move faster and will reach the bottom first. Movement through the gel is hastened by applying an electrical field to the gel.

Gene: The fundamental physical and functional unit of heredity. A *gene* is an ordered sequence of *nucleotides* located in a particular position on a particular *chromosome* that encodes a specific functional product (i.e., a *protein* or RNA molecule). See *gene expression*.

Gene expression: The process by which a gene's coded information is converted into the structures present and operating in the cell. Expressed genes include those that are transcribed into mRNA and then translated into protein and those that are transcribed into RNA but not translated into protein (e.g., *transfer* and *ribosomal RNAs*).

Gene mapping: Determination of the relative positions of *genes* on a DNA molecule (*chromosome* or *plasmid*) and of the distance, in linkage units or physical units, between them.

- Gene product:** The biochemical material, either *RNA* or *protein*, resulting from expression of a gene. The amount of gene product is used to measure how active a gene is; abnormal amounts can be correlated with disease causing alleles.
- Generalization:** A measure of how well a network can respond to new images on which it has not been trained but which are related in some way to the training patterns. An ability to generalize is crucial to the decision making ability of the network.
- Gene tree:** A branching diagram that depicts the known or (usually) inferred relationships among an historically related group of genes or other nucleotide or amino acid sequences.
- Genetic code:** The sequence of *nucleotides*, coded in triplets (*codons*) along the mRNA, that determines the sequence of *amino acids* in *protein* synthesis. The DNA sequence of a *gene* can be used to predict the mRNA sequence, and the genetic code can in turn be used to predict the *amino acid* sequence.
- Genetic engineering technology:** See *recombinant DNA technology*.
- Genetic map:** See *linkage map*.
- Genetic material:** See *genome*.
- Genetics:** The study of the patterns of inheritance of specific traits.
- Genome:** All the genetic material in the *chromosomes* of a particular organism; its size is generally given as its total number of *base pairs*.
- Genome project:** Research and technology development effort aimed at *mapping* and *sequencing* some or all of the *genome* of human beings and other organisms.
- Genomic library:** A collection of *clones* made from a set of randomly generated overlapping DNA fragments representing the entire *genome* of an organism. Compare *library*.
- Genomic sequence:** The order of the subunits, called *bases*, that make up a particular fragment of DNA in a genome. DNA is a long molecule made up of four different kinds of bases, which are abbreviated A, C, T, and G. A DNA fragment that is 10 bases long might have a base sequence of, for example, ATCGTTCCTG. The particular sequence of bases encodes important information in an individual's genetic blueprint, and is unique for each individual (except identical twins).
- Glaucoma:** Includes a complex set of disease entities which result in defects in the visual field due to degeneration of the optic disc and/or nerve; the condition, due to insufficient blood supply to the nerve fibres, is usually accompanied by an elevation of the intraocular pressure; various forms include primary glaucoma, congenital glaucoma, secondary glaucoma, and absolute glaucoma.
- Granulocytes:** white blood cells filled with granules containing potent chemicals that allow the cells to digest microorganisms, or to produce inflammatory reactions.
- Growth factor:** an extracellular polypeptide molecule that binds to a cell-surface receptor and triggers a signal-transduction pathway that leads to cell proliferation or cell differentiation.
- Guanine (G):** A nitrogenous base, one member of the *base pair* GC (guanine and cytosine).
- Gyrase:** A type II topoisomerase of *E. coli* with the ability to introduce negative supercoils into DNA.
- Hamiltonian:** In classical mechanics, the sum of kinetic and potential energy functions (i.e., the total energy); in quantum mechanics, the corresponding linear Hermitian operator.
- Haploid:** A single set of *chromosomes* (half the full set of genetic material), present in the egg and sperm cells of animals and in the egg and pollen cells of plants. Human beings have 23 chromosomes in their reproductive cells. Compare *diploid*.

Harmonic analysis: A mathematical theory that aims to decompose complex phenomena into the superposition of simpler phenomena (such as wave forms).

Haptotaxis: orientation movement in response to a stimulus provided by contact with a solid body.

Helper T cells: a subset of T cells that typically carry the CD4 marker and are essential for turning on antibody production, activating cytotoxic T cells and initiating many other immune responses.

Hematopoiesis: the formation and development of blood cells, usually takes place in the bone marrow.

Heteropolymer: A polymer formed from nonequivalent monomer units.

Heterozygosity: The presence of different *alleles* at one or more loci on *homologous chromosomes*.

Heuristic method: Any analysis procedure that does not guarantee finding the optimal solution to a problem (usually used to obtain a large increase in speed over exact methods).

Homeostasis: The tendency of physiological systems to maintain a stable state in spite of disturbances or changes in environmental conditions.

Homology: Similarity in DNA or *protein* sequences between individuals of the same species or among different species.

Homologous chromosome: *Chromosome* containing the same linear *gene* sequences as another, each derived from one parent.

Homoplasy: A collection of phenomena that leads to similarities in character states for reasons other than inheritance from a common ancestor. These include convergence, parallelism, and reversal.

Homotopic paths: Paths that share the same end points and can be continuously deformed into one another while those end points are kept fixed.

Hopfield network: A particular example of an artificial neural network capable of storing and recalling memories or patterns. All nodes in the network feed signals to all others.

Housekeeping (constitutive) genes: Are those (theoretically) expressed in all cells because they provide basic functions needed for sustenance of all cell types.

Hyperopia: Farsightedness; ability to see distant objects more clearly than close objects; may be corrected with glasses or contact lenses.

Human gene therapy: Insertion of normal DNA directly into cells to correct a genetic defect.

Human Genome Initiative: Collective name for several projects begun in 1986 by DOE to (1) create an ordered set of DNA segments from known chromosomal locations, (2) develop new computational methods for analyzing genetic map and DNA sequence data, and (3) develop new techniques and instruments for detecting and analyzing DNA. This DOE initiative is now known as the Human Genome Program. The national effort, led by DOE and NIH, is known as the Human Genome Project.

Humoral immunity: immune protection provided by soluble factors such as antibodies, which circulate in the body's fluids or 'humors', primarily serum and lymph.

Hybridization: The process of joining two *complementary* strands of DNA or one each of DNA and RNA to form a double-stranded molecule.

Hydrogen bond: Weak noncovalent interaction (mainly electrostatic) bond between a significantly positive hydrogen atom and an electronegative atom (usually nitrogen, oxygen, or fluorine); consequently, an important structural element in water, proteins, and other biopolymers, as well as in the recognition (specific binding) of small molecules by biopolymers.

- Hyperchromicity:** The increase in optical density at 260 nm that occurs when DNA is denatured.
- Idiotypes:** the unique and characteristic part of an antibody's variable region, which can themselves serve as antigens.
- Immune complex:** a cluster of interlocking antigens and antibodies.
- Immune response:** the reaction of the immune system to foreign substances.
- Immunocompetent:** capable of mounting an immune response.
- Immunoglobulins:** a family of large protein molecules, also known as antibodies.
- Inducer:** A small molecule that triggers gene transcription by binding to a regulator protein.
- Induction:** Refers to the ability of bacteria to synthesize certain enzymes only when their substrates are present; applied to gene expression, refers to switching on transcription as a result of interaction of the inducer with the regulator protein.
- Informatics:** The study of the application of computer and statistical techniques to the management of information. In genome projects, informatics includes the development of methods to search databases quickly, to analyze DNA sequence information, and to predict protein sequence and structure from DNA sequence data.
- Initiation factors (IF in prokaryotes):** Proteins that associate with the small subunit of the ribosome specifically at the stage of initiation of protein synthesis.
- In situ hybridization:** Use of a DNA or RNA probe to detect the presence of the complementary DNA sequence in cloned bacterial or cultured eukaryotic cells.
- Interphase:** The period in the cell cycle when DNA is replicated in the nucleus; followed by *mitosis*.
- Intraocular pressure (IOP):** Pressure of the fluid inside the eye; normal IOP varies among individuals.
- Intron:** The DNA *base sequence* interrupting the *protein* coding sequence of a *gene*; this sequence is transcribed into RNA but is cut out of the message before it is *translated* into protein. Compare *exon*.
- In vitro:** Outside a living organism.
- Iris:** The colored ring of tissue suspended behind the cornea and immediately in front of the lens; regulates the amount of light entering the eye by adjusting the size of the pupil.
- Kilobase (kb):** Unit of length for DNA fragments equal to 1000 *nucleotides*.
- Kinase:** An enzyme that phosphorylates (adds a phosphate group) to a substrate.
- L**
- Lacrimal gland:** The small almond-shaped structure that produces tears; located just above the outer corner of the eye.
- Langevin equation, dynamics:** An approach for analysis and simulation of molecular motion in which the molecular forces in Newton's classical equations are modified by additional terms (a frictional kernel and stochastic forces) that attempt to describe in a simple and computationally feasible way the effects of surroundings (e.g., solvent medium) on motion of the molecule of interest.
- Leader:** Is the nontranslated sequence at the 5' end of mRNA that precedes the initiation codon.

Legal blindness: In the U.S., (1) visual acuity of 20/200 or worse in the better eye with corrective lenses (20/200 means that a person must be at 20 feet from an eye chart to see what a person with normal vision can see at 200 feet) or (2) visual field restricted to 20 degrees diameter or less (tunnel vision) in the better eye. NOTE: These criteria are used to determine eligibility for government disability benefits and do not necessarily indicate a person's ability to function.

Lens: The transparent, double convex (outward curve on both sides) structure suspended between the aqueous and vitreous; helps to focus light on the retina.

Leukocytes: all white blood cells.

Library: An unordered collection of *clones* (i.e., cloned DNA from a particular organism), whose relationship to each other can be established by *physical mapping*. Compare *genomic library*, *arrayed library*.

Ligand: A molecule or other chemical grouping attached to a larger molecular structure. In the case of a small molecule that binds to a biomacromolecule, the latter is frequently referred to as the 'receptor'.

Ligation: Is the formation of a phosphodiester bond to link two adjacent bases separated by a nick in one strand of a double helix of DNA.

Limbus: The junction of the cornea with the sclera.

Linkage: The proximity of two or more *markers* (e.g., genes, RFLP markers) on a chromosome; the closer together the markers are, the lower the probability that they will be separated during DNA repair or replication processes (binary fission in *prokaryotes*, *mitosis* or *meiosis* in *eukaryotes*), and hence the greater the probability that they will be inherited together.

Linkage map: A map of the relative positions of genetic loci on a *chromosome*, determined on the basis of how often the loci are inherited together. Distance is measured in *centimorgans* (cM).

Linking number: The number of times the two strands of a closed DNA duplex cross over each other.

Low vision: Visual loss that cannot be corrected with eyeglasses or contact lenses and interferes with daily living activities.

Localize: Determination of the original position (*locus*) of a *gene* or other *marker* on a chromosome.

Locus (pl. loci): The position on a *chromosome* of a *gene* or other chromosome *marker*; also, the DNA at that position. The use of locus is sometimes restricted to mean regions of DNA that are expressed.

Long-Range Restriction Mapping: Restriction enzymes are proteins that cut DNA at precise locations. Restriction maps depict the positions on chromosomes of *restriction enzyme* cutting sites. These are used as biochemical signposts, or markers of specific areas along the chromosomes. The map will detail the positions on the DNA molecule that are cut by particular restriction enzymes.

Lymph: transparent, slightly yellow fluid that carries lymphocytes, bathes the body tissues and drains into the lymphatic vessels.

Lymphatic vessels: a bodywide network of channels, similar to the blood vessels, which transport lymph to the immune organs and into the blood stream.

Lymph nodes: small bean-shaped organs of the immune system, widely distributed throughout the body and linked by lymphatic vessels.

Lymphocytes: small white blood cells produced in the lymphoid organs and paramount in the immune defenses.

Lymphoid organs: the organs of the immune system, where lymphocytes develop and congregate. They include the bone marrow, thymus, lymph nodes, spleen and various other clusters of lymphoid tissue. The blood vessels and lymphatic vessels can also be considered lymphoid organs.

Lymphokines: powerful chemical substances secreted by lymphocytes. These soluble molecules help and regulate the immune responses.

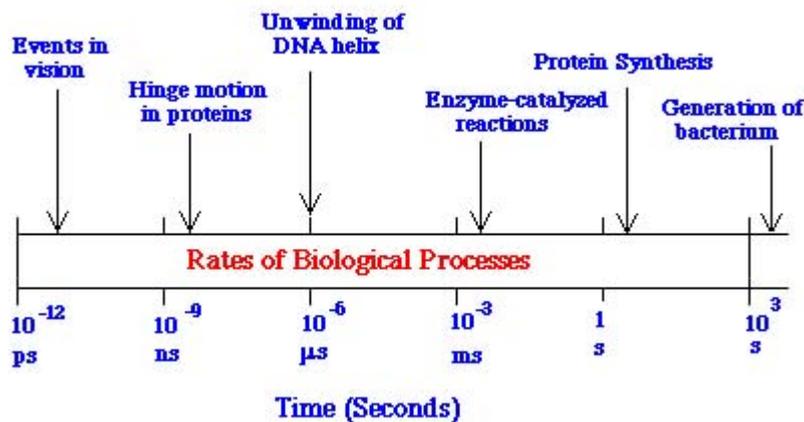


Figura C.17: Velocità nei processi biologici.

Macula: The small, sensitive area of the central retina; provides vision for fine work and reading.

Macrorestriction map: Map depicting the order of and distance between sites at which *restriction enzymes* cleave *chromosomes*.

Macrophage: a large and versatile immune cell that acts as a microbe-devouring phagocyte, an antigen presenting cell and an important source of immune secretions.

Major histocompatibility complex (MHC): a group of genes that controls several aspects of the immune response. MHC genes code for self markers on all body cells.

Mapping: See *gene mapping*, *linkage map*, *physical map*.

Marker: An identifiable physical location on a *chromosome* (e.g., *restriction enzyme cutting site*, *gene*) whose inheritance can be monitored. Markers can be expressed regions of DNA (genes) or some segment of DNA with no known coding function but whose pattern of inheritance can be determined.

Mast cell: a granule-containing cell found in tissue. The contents of mast cells, along with those of basophils, are responsible for the symptoms of allergy.

Megabase (Mb): Unit of length for DNA fragments equal to 1 million *nucleotides* and roughly equal to 1 *cM*.

Meiosis: The process of two consecutive cell divisions in the *diploid* progenitors of sex cells. Meiosis results in four rather than two daughter cells, each with a *haploid* set of *chromosomes*.

Melting of DNA: Means its denaturation.

Melting temperature (T_m): Is the midpoint of the temperature range over which DNA is denatured.

Messenger RNA (mRNA): RNA that serves as a template for *protein* synthesis. See *genetic code*.

Metaphase: A stage in *mitosis* or *meiosis* during which the *chromosomes* are aligned along the equatorial plane of the cell.

Microbes: minute living organisms, including bacteria, viruses, fungi and protozoa.

Microorganisms: microscopic plants or animals.

Mitosis: The process of nuclear division in cells that produces daughter cells that are genetically identical to each other and to the parent cell.

Modulus of elasticity: The ratio of stress to strain.

Molecular dynamics (MD): Computer simulation technique for many-body systems that relies on numerical solution of classical equations of motion for atoms or molecules and evaluates thermodynamic, kinetic, and structural properties as time averages.

Molecular mechanics: The field encompassing molecular statics, or the construction of appropriate force fields for representing molecular systems and the associated potential energy minimizations.

Molecular modeling: The art of representing and analyzing molecular systems by using mathematical concepts and techniques, numerical computation, graphics, etc.

Monocyte: a large phagocytic white blood cell which, when enters tissue, develops into a macrophage.

Monokines: powerful chemical substances secreted by monocytes and macrophages that help to direct and regulate the immune response.

Monte Carlo methods: Numerical evaluation procedures relying on probability and the repeated use of random number generators.

Mutation: Any heritable change in DNA *sequence*. Compare *polymorphism*.

Myopia: Nearsightedness; ability to see close objects more clearly than distant objects; may be corrected with glasses or contact lenses.

Natural killer cells (NK): large granule-filled lymphocytes that take on tumor cells and infected body cells. They are known as 'natural' killer because they attack without first having to recognize specific antigens.

NetTalk: A Perceptron-type network capable of reading aloud English text with the aid of a voice synthesizer.

Neural pathways: The set of networking connections between neurons which are responsible for brain activity. There are something like ten million such pathways in the brain.

Neurons: Neurons are the nerve cells which make up the central nervous system of which the brain is the major part. They consist of a nucleus, a single axon which conveys electrical signals to other neurons and a host of dendrites which deliver incoming signals.

Neurotransmitter: A complex molecule which acts as a chemical messenger for conveying electrical signals between neurons at synaptic points.

Neutrophil: white blood cell that is abundant and important in phagocytosis.

Node state: A node can be excited into firing signals at different levels of activity. The state of the node describes how active in firing the node is.

Nitrogenous base: A nitrogen-containing molecule having the chemical properties of a base.

Nonsense codon: Is any one of three triplets (UAG, UAA, UGA) that cause termination of protein synthesis. (UAG is known as amber; UAA as ochre.)

Nonsense mutation: Is any change in DNA that causes a (termination) codon to replace a codon representing an amino acid.

Nucleic acid: A large molecule composed of *nucleotide* subunits.

NMR: Nuclear magnetic resonance.

Nucleotide: A subunit of DNA or RNA consisting of a nitrogenous base (adenine, guanine, thymine, or cytosine in DNA; adenine, guanine, uracil, or cytosine in RNA), a phosphate molecule, and a sugar molecule (deoxyribose in DNA and ribose in RNA). Thousands of nucleotides are linked to form a DNA or RNA molecule.

Nucleus: The cellular organelle in *eukaryotes* that contains the genetic material.

Occlusion: Collapse or closure of a vessel, e.g. of an artery through which blood flow is blocked.

Okazaki fragments: Are the short stretches of 1000 to 2000 bases produced during discontinuous replication; they are later joined into a covalently intact strand.

Oncogene: A *gene*, one or more forms of which is associated with cancer. Many oncogenes are involved, directly or indirectly, in controlling the rate of cell growth.

Open reading frame (ORF): Contains a series of triplets coding for amino acids without any termination codons; sequence is (potentially) translatable into protein.

Operator: Is the site on DNA at which a repressor protein binds to prevent transcription from initiating at the adjacent promoter.

Operon: Is a unit of bacterial gene expression and regulation, including structural genes and control elements in DNA recognized by regulator gene product(s).

Ophthalmodynamometry: A procedure for determination of the blood pressure in the retinal artery.

Opsonize: to coat an organism with antibodies or a complement protein so as to make it palatable to phagocytes.

Optic cup: The white, cup-like area in the center of the optic disc.

Optic disc/optic nerve head: The circular area (disc) where the optic nerve connects to the retina.

Optic nerve: The bundle of over one million nerve fibers that carry visual messages from the retina to the brain.

Organism: an individual living thing.

Origin (ori): Is a sequence of DNA at which replication is initiated.

Osmosis: The selective passage of solvent across a membrane which impedes the passage of solute molecules but is permeable to the solvent.

Overwinding of DNA: Is caused by positive supercoiling (which applies further tension in the direction of winding of the two strands about each other in the duplex).

Palindrome: Is a sequence of DNA that is the same when one strand is read left to right or the other is read right to left; consists of adjacent inverted repeats.

Parasite: a plant or animal that lives, grows and feeds on or within another living organism.

Pattern recognition: Ability to recognize a given sub pattern within a much larger pattern. Alternatively, a machine capable of pattern recognition can be trained to extract certain features from a set of input patterns.

PCR: See *polymerase chain reaction*.

Peyer's patches: a collection of lymphoid tissues in the intestinal tract.

Peptide bond: In proteins, the α -carboxyl group of one amino acid is joined to the α -amino group of another amino acid by a *peptide bond* (also called an *amide bond*). The biosynthesis of peptide bond requires an input of free energy, whereas their hydrolysis is thermodynamically downhill. Many amino acids joined by peptide bonds form a *polypeptide chain*, which is unbranched. An amino acid unit in a polypeptide is called a *residue*. Most natural polypeptide chains contain 50 and 2000 amino acid residues. The mean molecular weight of an amino acid residue is about 110, and so the molecular weights of most polypeptide chains are between 5500 and 220000.

Phenotype: Is the appearance or other characteristics of an organism, resulting from the interaction of its genetic constitution with the environment.

Phylogenetics: The field of biology which deals with identifying and understanding the relationships between the many different kinds of life on earth. This includes methods for collecting and analyzing data, as well as interpretations of those results as new biological information.

Perceptron: An artificial neural network capable of simple pattern recognition and classification tasks. It is composed of three layers where signals only pass forward from nodes in the input layer to nodes in the hidden layer and finally out to the output layer. There are no connections within a layer.

Perfusion pressure: The pressure drop as a fluid passes through the vessels of a specific organ or body part; the driving pressure.

Peripheral vision: Side vision; ability to see objects and movement outside of the direct line of vision.

Phagocytes: large white blood cells that contribute to the immune defenses by ingesting and digesting microbes or other cells and foreign particles.

Phosphatase: Is an enzyme that removes phosphate groups from substrates.

Phylogram: A tree that depicts inferred historical relationships among entities. Differs from a cladogram in that the branches are drawn proportional to the amount of inferred character change.

Physical map: A map of the locations of identifiable landmarks on DNA (e.g., *restriction enzyme cutting sites*, *genes*), regardless of inheritance. Distance is measured in base pairs. For the human genome, the lowest-resolution physical map is the banding patterns on the 24 different chromosomes; the highest resolution map would be the complete nucleotide sequence of the chromosomes.

Plasma cells: large antibody-producing cells that develop from B cells.

Plasmid: Autonomously replicating, extrachromosomal circular DNA molecules, distinct from the normal bacterial *genome* and nonessential for cell survival under nonselective conditions. Some plasmids are capable of integrating into the host genome. A number of artificially constructed plasmids are used as cloning vectors.

Plectonemic winding: Describes the intertwining of the two strands in the classical double helix of DNA; the strands are wound around each other.

Polarity: Of a nucleic acid chain (polynucleotide) is 5' to 3'.

Polycistronic mRNA: Includes coding regions representing more than one gene.

Polygenic disorder: Genetic disorder resulting from the combined action of alleles of more than one gene (e.g., heart disease, diabetes, and some cancers). Although such disorders are inherited, they depend on the simultaneous presence of several alleles; thus the hereditary patterns are usually more complex than those of single gene disorders. Compare single-gene disorders.

Polymers: are substances composed of many simple molecules that are repeating structural units, called monomers. A single polymer molecule may consist of hundreds to a million monomers and may have a linear, branched, or network structure. An adequate description of many polymeric material properties awaits the development of suitable mathematical and statistical tools ([775]).

Polymerase Chain Reaction (PCR): A method for amplifying a DNA *base sequence* using a heat-stable polymerase and two 20-base *primers*, one complementary to the (+) strand at one end of the sequence to be amplified and the other complementary to the (-) strand at the other end. Because the newly synthesized DNA strands can subsequently serve as additional templates for the same primer sequences, successive rounds of primer annealing, strand elongation, and dissociation produce rapid and highly specific amplification of the desired sequence. PCR also can be used to detect the existence of the defined sequence in a DNA sample. A potential application of PCR is the detection and quantification of proviral DNA in hosts infected with HIV or other retroviruses. The number of viral genomes in the host can be below detection thresholds of current technologies, particularly early in an infection. If the host's viral load could be quantified through inference from the output of the PCR, the severity of the infection, and the progress of infection over time, could be assessed.

Polymerase, DNA or RNA: *Enzymes* that catalyze the synthesis of *nucleic acids* on preexisting nucleic acid templates, assembling RNA from ribonucleotides or DNA from deoxyribonucleotides.

Polymorphism: Difference in DNA sequence among individuals. Genetic variations occurring in more than 1% of a population would be considered useful polymorphisms for genetic linkage analysis. Compare mutation.

Potential energy surface: Surface (hypersurface) in $(3N+1)$ -dimensional space expressing the potential energy of interaction within an N -particle system, as a function of the $3N$ position coordinates; see Born-Oppenheimer approximation.

Positional Cloning: a technique used to identify genes, usually those that are associated with diseases, based on their location on a chromosome. This in contrast to the older, 'functional cloning' technique that relies on some knowledge of a gene's protein product.

Positive supercoiling: Describes the coiling of the double helix in space in the same direction as the winding of the two strands of the double helix itself.

Primary structure of DNA: Refers to the 5' to 3' phosphodiester covalent bonding of nucleotides together in a chain or strand.

Primer: Short preexisting polynucleotide chain to which new deoxyribonucleotides can be added by DNA polymerase.

Probe: Single-stranded DNA or RNA molecules of specific base sequence, labeled either radioactively or immunologically, that are used to detect the complementary base sequence by *hybridization*.

Prokaryote: Cell or organism lacking a membrane-bound, structurally discrete nucleus and other subcellular compartments. Bacteria are prokaryotes. Compare eukaryote. See chromosome.

Promoter: A site on DNA to which RNA polymerase will bind and initiate transcription.

Protein: A large molecule composed of one or more chains of *amino acids* in a specific order; the order is determined by the *base sequence of nucleotides* in the gene coding for the protein. Proteins are required for the structure, function, and regulation of the body's cells, tissues, and organs, and each protein has unique functions. Examples are hormones, *enzymes*, and antibodies.

Protein folding: Spontaneous development, under ambient conditions, of the natural three-dimensional shape of a protein molecule that facilitates its biological function.

Purine: A nitrogen-containing, double-ring, basic compound that occurs in nucleic acids. The purines in DNA and RNA are adenine and guanine.

Pyrimidine: A nitrogen-containing, single-ring, basic compound that occurs in nucleic acids. The pyrimidines in DNA are cytosine and thymine; in RNA, cytosine and uracil.

Posterior chamber: The space between the back of the iris and the front face of the vitreous; filled with aqueous fluid.

Poiseuille's law: The volume flow rate in a circular tube is proportional to the fourth power of its radius; rigorously valid only for fully-developed flow in a long, rigid vessel in which inertial and viscous forces are in equilibrium and for which flow profiles no longer vary with distance along the vessel; rarely realized in man, except perhaps occasionally in the microcirculation.

Presbyopia: The gradual loss of the eye's ability to change focus (accommodation) for seeing near objects caused by the lens becoming less elastic; associated with aging; occurs in almost all people over age 45.

Pupil: The adjustable opening at the center of the iris that allows varying amounts of light to enter the eye.

Quaternary structure of a DNA: Refers to interlinked circular molecules.

Reassociation of DNA: Describes the pairing of complementary single strands to form a double helix.

Recessive allele: Is obscured in the phenotype of a heterozygote by the dominant allele, often due to inactivity or absence of the product of the recessive allele.

Recombinant clone: Clone containing recombinant DNA molecules.

Recombinant DNA molecules: A combination of DNA molecules of different origin that are joined using recombinant DNA technologies.

Recombinant DNA technology: Procedure used to join together DNA segments in a cell-free system (an environment outside a cell or organism). Under appropriate conditions, a recombinant DNA molecule can enter a cell and replicate there, either autonomously or after it has become integrated into a cellular chromosome.

Recombination: The process by which progeny derive a combination of genes different from that of either parent. In higher organisms, this can occur by *crossing over*.

Regulatory region or sequence: A DNA base sequence that controls gene expression.

Refraction: A test to determine the best eyeglasses or contact lenses to correct a refractive error (myopia, hyperopia, or astigmatism).

Replicon: Is a unit of the genome in which DNA is replicated; contains an origin for initiation of replication.

Replisome: Is the multiprotein structure that assembles at the bacterial replicating fork to undertake synthesis of DNA. Contains DNA polymerase and other enzymes.

Resolution: Degree of molecular detail on a *physical* map of DNA, ranging from low to high.

Residue: A chemical unit, such as an amino acid, of a large molecule.

Restriction enzyme, endonuclease: A *protein* that recognizes specific, short *nucleotide* sequences and cuts DNA at those sites. Bacteria contain over 400 such enzymes that recognize and cut over 100 different DNA sequences.

Restriction enzyme cutting site: A specific nucleotide sequence of DNA at which a particular restriction enzyme cuts the DNA. Some sites occur frequently in DNA (e.g., every several hundred base pairs), others much less frequently (rare-cutter; e.g., every 10,000 base pairs).

Restriction fragment length polymorphism (RFLP): Variation between individuals in DNA fragment sizes cut by specific restriction enzymes; polymorphic sequences that result in RFLPs are used as markers on both physical maps and genetic linkage maps. RFLPs are usually caused by mutation at a cutting site. See marker.

Retina: The light-sensitive layer of tissue that lines the back of the eyeball; sends visual messages through the optic nerve to the brain.

Retinal circulation time: An index of retinal circulation, calculated as the difference between man venous and arterial times of arrival of labeled substances in the blood.

Retinal pigment epithelium (RPE): The pigment cell layer that nourishes the retinal cells; located just outside the retina and attached to the choroid.

Ribonucleic acid (RNA): A chemical found in the *nucleus* and cytoplasm of cells; it plays an important role in *protein* synthesis and other chemical activities of the cell. The structure of RNA is similar to that of DNA. There are several classes of RNA molecules, including messenger RNA, transfer RNA, ribosomal RNA, and other small RNAs, each serving a different purpose.

Ribosomal RNA (rRNA): A class of RNA found in the ribosomes of cells.

Ribosomes: Small cellular components composed of specialized ribosomal RNA and protein; site of protein synthesis. See ribonucleic acid (RNA).

RNAase: Is an enzyme whose substrate is RNA.

RNA polymerase: Is an enzyme that synthesizes RNA using a DNA template (formally described as DNA-dependent RNA polymerase).

Rods, rod cells: One type of specialized light-sensitive cells (photoreceptors) in the retina that provide side vision and the ability to see objects in dim light (night vision). Also see **Cones**.

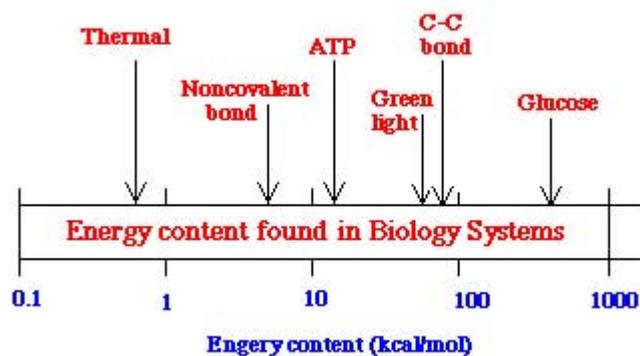


Figura C.18: Energia.

Scavenger cells: any of a diverse group of cells that have the capacity to engulf and destroy foreign material.

Schlemm's canal: The passageway for the aqueous fluid to leave the eye.

Sclera: The tough, white, outer layer (coat) of the eyeball; with the cornea, it protects the entire eyeball.

Secondary structure of DNA: Is the local folding of the polymer chain which involves non-covalent bonding; for example, hydrogen bonding between complementary bases in base pairs.

Selection: Describes the use of particular conditions to allow survival only of cells with a particular phenotype.

Self-organizing: A network is called self-organizing if it is capable of changing its connections so as to produce useful responses for input patterns without the instruction of a smart teacher.

Sequence: Is the order of nucleotides along a polynucleotide chain or strand or the order of amino acids in a protein.

Sequence space: The set of possible ordered monomer sequences for a biopolymer. For proteins this is the 'primary structure', the amino acid sequence along the molecular backbone; for DNA it is the sequence gene-encoding bases (adenine, cytosine, guanine, thymine).

Sequence tagged site (STS): Short (200 to 500 *base pairs*) DNA sequence that has a single occurrence in the human genome and whose location and base sequence are known. Detectable by polymerase chain reaction, STSs are useful for localizing and orienting the mapping and sequence data reported from many different laboratories and serve as landmarks on the developing physical map of the human genome. Expressed sequence tags (ESTs) are STSs derived from cDNAs.

Sequencing: Determination of the order of nucleotides (base sequences) in a DNA or RNA molecule or the order of amino acids in a protein.

Serum: the clear liquid that separates from the blood when it is allowed to clot. This fluid retains any antibodies that were present in the whole blood.

Sex chromosome: The X or Y chromosome in human beings that determines the sex of an individual. Females have two X chromosomes in diploid cells; males have an X and a Y chromosome. The sex chromosomes comprise the 23rd chromosome pair in a karyotype.

Shotgun method: Sequencing method which involves randomly sequencing tiny cloned pieces of the genome, with no fore-knowledge of where on a chromosome the piece originally came from. This can be contrasted with directed strategies, in which pieces of DNA from adjacent stretches of a chromosome are sequenced. Directed strategies eliminate the need for complex reassembly techniques. Because there are advantages to both strategies, researchers expect to use both random (or shotgun) and directed strategies in combination to sequence the human genome.

Sigma factor: Is the subunit of bacterial RNA polymerase needed for initiation; is the major influence on selection of binding sites (promoters).

Silent mutations: Do not change the product of a gene.

Silent sites (in a gene): Describe those positions at which mutations do not alter the product.

Single-gene disorder: Hereditary disorder caused by a mutant allele of a single gene (e.g., Duchenne muscular dystrophy, retinoblastoma, sickle cell disease). Compare polygenic disorders.

Solitons: Stable pulse or particle-like solutions of some nonlinear wave equations.

Somatic cell: Any cell in the body except gametes and their precursors.

Spleen: a lymphoid organ in the abdominal cavity that is an important center for immune system activities.

Spontaneous mutations: Are those that occur in the absence of any added reagent to increase the mutation rate.

- SSB:** Is the single-strand binding protein of *E. coli*, a protein that binds to single-stranded DNA.
- Staggered cuts (in duplex DNA):** Are made when two strands are cleaved at different points near each other.
- Startpoint (startsite):** Refers to the position on DNA corresponding to the first base incorporated into RNA.
- Statistical mechanics:** The study of the collective behavior of large numbers of interacting particles. Properties of interest include those describing time-dependent, irreversible process. The basic principles of this discipline were laid down in the nineteenth century by Ludwig Boltzmann, James Clerk Maxwell, and Josiah Willard Gibbs.
- Stem cells:** cells from which all blood cells derive.
- Stereoisomers:** Molecules that differ only by mirror inversion of bonds at chiral centers (usually carbon atoms).
- Stochastic dynamics:** A framework for expressing the dynamics of a molecular system that includes stochastic elements (e.g., random forces that mimic effects of the environment); see Molecular dynamics and Langevin Equation.
- Stop codons:** Are the three triplets (UAA, UAG, UGA) which terminate protein synthesis.
- Supercoiling:** The interwinding of double helical DNA upon itself; also called supertwisting.
- Suppression:** Describes the occurrence of changes that eliminate the effects of a mutation without reversing the original change in DNA.
- Suppressor (extragenic):** Is usually a gene coding a mutant tRNA that reads the mutated codon either in the sense of the original codon or to give an acceptable substitute for the original meaning.
- Suppressor (intragenic):** Is a compensating mutation that restores the original reading frame after a frame shift.
- Suppressor T cells:] a subset of T cells that turn off antibody production and other immune responses.
- Symplectic integrator:** Class of numerical algorithms for integrating classical many-body equations of motion, that exactly preserve phase space volume and other classical invariants of motion.
- Synapse:** The junction of an axon of one neuron and a dendrite of another. The passing of a signal across this gap is mediated by neurotransmitter chemicals.
- Tandem repeat sequences:** Multiple copies of the same base sequence on a chromosome; used as a marker in physical mapping.
- T cells:** small blood cells that orchestrate and/or directly participate in the immune defenses. Also known as T lymphocytes, they are processed in the thymus and secrete lymphokines.
- Technology transfer:** The process of converting scientific findings from research laboratories into useful products by the commercial sector.
- Telomere:** The end of a chromosome. This specialized structure is involved in the replication and stability of linear DNA molecules. See DNA replication.
- Tm:** Is the abbreviation for melting temperature.
- Temperature-sensitive mutation:** Creates a gene product that is functional at low temperature but inactive at higher temperature (the reverse relationship is usually called cold-sensitive).
- Template:** Is a nucleic acid strand that acts as a surface upon which the assembly of nucleotides into a polynucleotide occurs. The order of the new nucleotides is specified by base pairing with the template.

Termination codon: Is one of three triplet sequences, UAG (amber), UAA (ochre), or UGA that cause termination of protein synthesis; they are also called 'nonsense' codons.

Terminator: Is a sequence of DNA, represented at the end of the transcript, that causes RNA polymerase to terminate transcription.

Tertiary structure: Is supercoiling of double-stranded, covalently closed, circular DNA molecules.

Thymine (T): A nitrogenous base, one member of the base pair AT (adeninethymine).

Thymus: a primary lymphoid organ, high in the chest, where T lymphocytes proliferate and mature.

Time constant: A characteristic time; often the time required for an exponentially varying relaxation process to change by 1/e of the difference between its initial and final values.

Tolerance: a state of nonresponsiveness to a particular antigen or group of antigens.

Tonometry: The standard to determine the fluid pressure inside the eye (intraocular pressure).

Topoisomerase: Is an enzyme that can change the linking number of DNA (in steps of 1 by type I; in steps of 2 by type II).

Topological isomers: Are molecules of DNA that are identical except for a difference in linking number.

Toxins: agents produced by plants and bacteria, normally very damaging to mammalian cells, that can be delivered directly to target cells by linking them to antibodies or lymphokines.

Trabecular meshwork: The spongy, mesh-like tissue near the front of the eye that allows the aqueous fluid (humor) to flow to Schlemm's canal then out of the eye through ocular veins.

Trailer: Is a nontranslated sequence at the 3' end of an mRNA following the termination codon.

Trans configuration (of two sites): Refers to their presence on two different molecules of DNA (chromosomes).

Transcribed spacer: Is the part of an rRNA transcription unit that is transcribed but discarded during maturation; that is, it does not give rise to part of rRNA.

Transcription: The synthesis of an RNA copy from a sequence of DNA (a gene); the first step in gene expression. Compare translation.

Transfer RNA (tRNA): A class of RNA having structures with triplet nucleotide sequences that are complementary to the triplet nucleotide coding sequences of mRNA. The role of tRNAs in protein synthesis is to bond with amino acids and transfer them to the ribosomes, where proteins are assembled according to the genetic code carried by mRNA.

Transformation: A process by which the genetic material carried by an individual cell is altered by incorporation of exogenous DNA into its genome.

Transition state: Saddle point on a potential energy surface separating chemical reactants from products.

Translation: The process in which the genetic code carried by mRNA directs the synthesis of proteins from amino acids.

Twisting number (of a DNA): Is the number of base pairs divided by the number of base pairs per turn of the double helix.

Uracil: A nitrogenous base normally found in RNA but not DNA; uracil is capable of forming a base pair with adenine.

Uvea, uveal tract: The middle coat of the eyeball, consisting of the choroid in the back of the eye and the ciliary body and iris in the front of the eye.

Vaccine: a substance that contains antigenic components from an infectious organism. By stimulating an immune response (but not disease), it protects against subsequent infection by that organism.

Van der Waals bond: Non specific attractive force, when any two atoms are 3 to 4 Å apart. These forces are caused by transient dipoles in all atoms. Momentary random fluctuations in the distribution of the electrons of any atom give rise to a transient unequal distribution of electrons which creates dipoles. If two noncovalently bonded atoms are close enough together, the transient dipole in one atom will perturb the electron cloud of the other and the two molecules will be attracted. The van der Waals forces are weak but are important in biological systems. The basis of a van der Waals bond is that the distribution of electronic charge around an atom changes with time. At any instant, the charge distribution is not perfectly symmetric. This transient asymmetry in the electronic charge around an atom encourages similar asymmetry in the electron distribution around it neighboring atoms. The resulting attraction between a pair of atoms increases as they come closer, until they are separated by the van der Waals contact distance or van der Waals radius. At a shorter distance, very strong repulsive forces become dominant because the outer electron clouds overlap. The contact distance between an oxygen and carbon atom, for example, is 3.4 Å, which is obtained by adding 1.4 e 2.0 Å, the contact radii of the O and C atoms. The van der Waals bond energy of a pair of atoms is about 1kcal/mol. It is considerably weaker than a hydrogen or electrostatic bond, which is in the range of 3 to kcal/mol. A single van der Waals bond counts for very little because its strength is only a little more than the average thermal energy of molecules at room temperature (0.6 kcal/mol). It becomes significant only when numerous atoms in one of a pair of molecules can simultaneously come close to many atoms of the other molecule. This can only happen if the shape of other molecules match.

Variable region: that part of an antibody's structure that differs from one antibody to another.

Virus: A noncellular biological entity that can reproduce only within a host cell. Viruses consist of nucleic acid covered by protein; some animal viruses are also surrounded by membrane. Inside the infected cell, the virus uses the synthetic capability of the host to produce progeny virus.

Visual acuity: The ability to distinguish details and shapes of objects; also called central vision.

Visual field: The entire area that can be seen when the eye is forward, including peripheral vision.

Vitreous: The transparent, colorless mass of gel that lies behind lens and in front of retina.

Wobble hypothesis: Accounts for the ability of a tRNA to recognize more than one codon by unusual (that is, neither GC nor AU) pairing with the third base of a codon.

Writhing number (of the DNA): Is the number of times a duplex axis crosses over itself in space (superhelical coiling).

Yeast artificial chromosome (YAC): A vector used to clone DNA fragments (up to 400 kb); it is constructed from the telomeric, centromeric, and replication origin sequences needed for replication in yeast cells.

Yield: Fraction (normally expressed as a percentage) of the chemical reactants that proceed to the desired product substance.

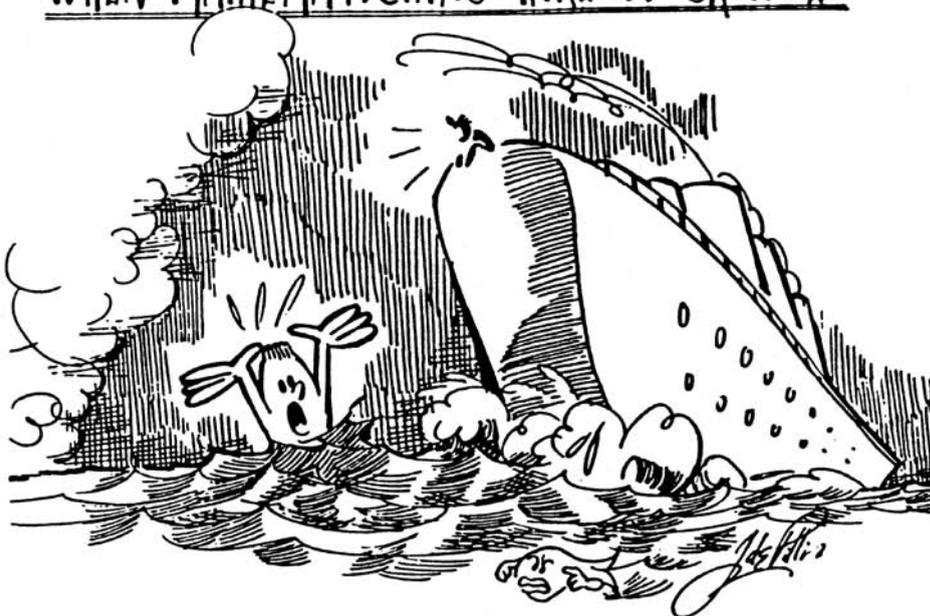
Zonules: The fibers that hold the lens suspended in position and enable it to change shape during accommodation.

More Cooperation Needed . . .



"Say, having trouble with that nasty partial differential equation? Let me sharpen up your pencil for you!"

WHEN MATHEMATICIANS TAKE A CRUISE



"I can't find the life preserver. Would you like to hear my latest theorem instead?"

(Da SIAM NEWS)

Bibliografia

- [1] N.J. Aarts, M. Gautherie, E.F.J. Ring. *Thermography*. S. Karger, Basel, 1975.
- [2] E. Aarts, J. Korst. *Simulated Annealing and Boltzmann Machines. A Stochastic Approach to Combinatorial Optimization and Neural Computing*. Wiley, 1990.
- [3] A.K. Abbas, A.H. Lichtmann, J.S. Pober. *Cellular and Molecular Immunology*. Saunders, 1991.
- [4] P. Abry. *Ondelettes et turbulence. Multirésolutions, algorithmes de décomposition, invariance d'échelles*. Diderot Editeur, Paris, 1997.
- [5] J.A. Adam, N. Bellomo. *A Survey of Models for Tumor-Immune System Dynamics*. Birkhäuser, Boston, 1997.
- [6] M.D. Adams, C. Fields, J.C. Venter. *Automated DNA Sequencing and Analysis*. Academic Press, New York, 1994.
- [7] L. Adleman. Molecular computation of solutions to combinatorial problems. *Science*, 266:1021–1024, Nov. 11, 1994.
- [8] L. Adleman. On constructing a molecular computer. In R.J. Lipton & E.B. Baum (Eds), *DNA Based Computers* (pp. 1–22). Providence, RI: American Mathematical Society, 1996.
- [9] M.J. Adrian, J.M. Cooper. *Biomechanics of Human Movement*. Benchmark Press Inc., 1989.
- [10] D.J. Aidley. *The Physiology of Excitable Cells*, 4th ed. Cambridge University Press, 1998.
- [11] M. Ainsworth, W. Dörfler. Fundamental Systems of Numerical Schemes for Linear Convection-Diffusion Equations and their Relationship to Accuracy. *Computing*. 66:199–229, 2001.
- [12] S. Aizicovici, N.H. Pavel. eds. *Differential equations and control theory*. Marcel Dekker, Inc. 2001.
- [13] H.R. Akçakaya, M.A. Burgman, L.R. Ginzburg. *Applied Population Ecology*. Sinauer Associates, 1999.
- [14] T. Akutsu, H. Arimura, S. Shimozone. On approximation algorithms for local multiple alignment. In *RECOMBOO: Proceedings of the Fourth Annual International Conference on Computational Molecular Biology*. Tokio, Japan, April 2000.
- [15] B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D. Watson. *Molecular Biology of the Cell*. Garland Publishing, 1994.
- [16] A. Aldroubi, M. Unser, eds. *Wavelet in Medicine and Biology*. CRC Press, Inc. 1996.
- [17] I. Aleksander, H. Morton. *An Introduction to Neural Computing*. Chapman & Hall, London, 1990.
- [18] R.McN. Alexander. *Animal Mechanics*. 2nd ed. Oxford: Blackell, 1983.
- [19] R.McN. Alexander. *Dynamics of Dinosaurs and Other Extinct Giants*. Columbia University Press, 1989.
- [20] R.McN. Alexander. *The HUMAN Machine*. Columbia University Press, 1992.
- [21] R.G.D. Allen. *Mathematical Economics*. 2nd ed. Mcmillan, New York, 1965.
- [22] M.B. Allen. Basic mechanics of oil reservoirs flows. *Multiphase Flow in Porous Media*. M.B. Allen III, G.A. Behie, J.A. Trangenstein, Lecture Notes in Engineering 34, Springer, 1988.
- [23] C. Allen, M. Bekoff, G. Lauder, eds. *Nature's Purpose: Analysis of Function and Design in Biology*. The MIT Press, 1998.
- [24] W. Alt. Biased random walk models for chemotaxis and related diffusion approximations. *J. Math. Biol.* 9:147–177, 1980.
- [25] W. Alt, D.A. Lauffenberger. Transient behavior of a chemotaxis system modelling certain types of tissue inflammation. *Journal of Mathematical Biology*. 24:691–722, 1987.
- [26] W. Alt, G. Hoffmann. eds. *Biological Motion*. Lecture Notes in Biomathematics, Vol. 89, Springer, 1990.

- [27] S.F. Altschul. A protein alignment scoring system sensitive at all evolutionary distances. *Journal of Molecular Evolution*. 36(3):290–300, 1993.
- [28] L. Alvarez, P.L. Lions, J.M. Morel. Image selective smoothing and edge detection by nonlinear diffusion II. *SIAM J. Numer. Anal.* 29:845–866, 1992.
- [29] S. Amari, M.A. Arbib. eds. *Competition and Cooperation in Neural Networks*. Springer-Verlag, New York, 1982.
- [30] L. Ambrosio, N. Fusco, D. Pallara. *Functions of Bounded Variation and Free Discontinuity Problems*. Oxford, Clarendon Press, 2000.
- [31] D.J. Amit. *Modeling Brain Functions: The world of attractor neural networks*. Cambridge University Press. 1989.
- [32] A.J. Ammerman, L.L. Cavalli-Sforza. *The Neolithic Transition and the Genetics of Populations in Europe*. Princeton University Press, 1983.
- [33] J.A. Anderson. Neural models with cognitive implications. In D. Laberge & S.J. Samuels Eds. *Basic Processes in Reading Perception and Comprehension Models*, Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1977.
- [34] R.M. Anderson. ed. *Population Dynamics of Infectious Diseases Theory and Applications*. Chapman and Hall, London, 1982.
- [35] J.A. Anderson. *An Introduction to Neural Networks*. The MIT Press, 1995.
- [36] S. Andersson, K. Larsson, M. Larrson, M. Jacob. *Biomathematics: Mathematics of Biostructures and Biodynamics*. Elsevier, 1999.
- [37] H.G. Andrewartha, L.C. Birch. *The Distribution and Abundance of Animals*. The University of Chicago Press, 1964.
- [38] I.P. Androulakis, C.D. Maranas, C.A. Floudas. Global minimum potential energy conformations of oligopeptides. manoscritto, 1995 (floudaszeus.princeton.edu).
- [39] D.S. Anikonov, I.V. Prokhorov, E.E. Kovtanyuk. Investigation of scattering and absorbing media by the method of x-ray tomography. *J. Invest. Ill-Posed Probl.* 1:259–281, 1993.
- [40] M.R. Anliker, L. Rockwell, E. Ogden. Nonlinear analysis of flow pulses and shock waves in arteries. Part I: derivation and properties of mathematical model. *Z. Ang. Math. Phys.* 22:217–246, 1971.
- [41] M.R. Anliker, L. Rockwell, E. Ogden. Nonlinear analysis of flow pulses and shock waves in arteries. Part II: parametric study related to clinical problems. *Z. Ang. Math. Phys.* 22:563–581, 1971.
- [42] K. Aoki. Gene-culture waves o advance. *J. Math. Biol.* 25:453–464, 1987.
- [43] R. Aris. *The mathematical theory of diffusion and reaction in permeable catalysts*. Clarendon Press, Oxford, 1975.
- [44] A. Arneodo. *Wavelets: Theory and Application*. Oxford Univ. Press, 1996.
- [45] V.I. Arnold. *Ordinary Differential Equations*. MIT Press, Cambridge, MA, 1981.
- [46] D.G. Aronson, H.F. Weinberger. *Nonlinear diffusion in population genetics, combustion and nerve pulse propagation*. Springer, 1975.
- [47] S.R. Arridge, et al. Reconstruction methods for infrared absorption imaging. *Proc. SPIE* 1431:204–215, 1991.
- [48] V.Y. Arsenin, A.N. Tikhonov. *Solutions of ill-posed problems*. Wiley, 1977.
- [49] S.A. Asdell. *Patterns of Mammalian Reproduction*. Comstock Publishing Company, New York, 1946.
- [50] M. Athans, P.L. Falb. *Optimal Control*. McGraw-Hill, 1966.
- [51] G.L. Atkins. *Multicompartment Models for Biological Systems*. Methuen, London, 1969.
- [52] P.W. Atkins. *Physical Chemistry*. Oxford University Press, 4th ed. 1990.
- [53] H. Atlan, I.R. Cohen, eds. *Theories of Immune Networks*. Springer, 1989.
- [54] R.M. Atlas, R. Bartha. *Microbial Ecology: Fundamental Applications*, 4th ed. Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. New York, 1998.
- [55] E.O. Attinger. *Pulsatile Blood Flow*. McGraw-Hill, 1964.
- [56] R. Axelrod. *The Evolution of Cooperation*. Basic Books, New York, 1984.
- [57] R. Axelrod. *Genetic Algorithm for the Prisoner Dilemma Problem*, in [300]:32–41.
- [58] J. Baan, A. Noordergraaf, J. Raines, eds. *Cardiovascular System Dynamics*. The MIT Press, Cambridge, MA, 1978.
- [59] T. Bäck. *Evolutionary algorithms in theory and practice: evolution strategies, evolutionary programming, genetic algorithms*. Oxford University Press, New York, 1996.

- [60] T. Baeck, ed. *Handbook of Evolutionary Computation*. IoP, Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia, 1997.
- [61] J.D. Bagley. The behavior of adaptive systems which employ genetic and correlation algorithms. Doctoral Dissertation, University of Michigan, 1967. *Dissertation Abstracts International*, 28(12), 5106B.
- [62] N.T.J. Bailey. *The theory of infectious diseases and its applications*. Charles Griffin, London, 1975.
- [63] J.E. Bailey, D.F. Ollis. *Biochemical Engineering Fundamentals*. McGraw-Hill, Inc., NY, 1986.
- [64] T.L. Bailey, C. Elkan. Unsupervised learning of multiple motifs in biopolymers using expectation maximization. *Machine Learning*. 21(1-2):51–80, 1995.
- [65] P. Bak (1996). *How nature works: The science of self-organized criticality*. Springer, 1996.
- [66] L.M. Balbes, S.W. Mascarella, D.B. Boyd. A perspective of modern methods in computer-aided drug design. in *Reviews in Computational Physics*, Vol. V:337–379, K.B. Lipkowitz, D.B. Boyd, eds., VCH Publ., New York, 1994.
- [67] P. Baldi, G.W. Hatfield, W.G. Hatfield. *DNA Microarrays and Gene Expression*, Cambridge Univ Press, 2002.
- [68] D. Baldini, P. Calvini, A.R. Formiconi. Image reconstruction with conjugate gradient algorithm and compensation of the variable system response for an annular SPECT system. *Physica Medica*. 14:159–173, 1998.
- [69] P. Ball. *The Self-Made Tapestry: Pattern Formation in Nature*. Oxford University Press, 1999.
- [70] H.T. Banks. *Modeling and Control in Biomedical Sciences*. Lecture Notes in Biomathematics, Vol. 6. Springer, 1975.
- [71] R.B. Banks. *Growth and Diffusion Phenomena. Mathematical Frameworks and Applications*. Springer, 1994.
- [72] W. Banzhaf, P. Nordin, R.E. Keller, F.D. Francone. *Genetic Programming – An Introduction: On the Automatic Evolution of Computer Programs and its Applications*, Morgan Kaufmann Publishers, San Francisco, 1997.
- [73] C. Barlow. *From Gaia to selfish genes: Selected writings in the life sciences*. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1991.
- [74] M. Barnsley. *Fractals everywhere*. Academic Press, 1988, 1993.
- [75] M. Barnsley, P.H. Lyman. *Fractal Image Compression*. AK Peters Limited, 1993.
- [76] N.A. Barricelli. Numerical testing of evolution theories. *Acta Biotheoretica*, 16:69–126, 1962.
- [77] M.S. Bartlett, R.W. Hiorns. eds. *The Mathematical Theory of the Dynamics of Biological Populations*. Academic Press, 1973.
- [78] G.K. Batchelor. *An Introduction to Fluid Dynamics*. Cambridge University Press, Cambridge, 1967.
- [79] E. Baum. Building an Associative Memory Vastly Larger Than the Brain. *Science*, 268:583–585, 1995.
- [80] A.D. Baxevanis AD, B.F.F. Ouellette. *Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins*. Wiley, 1998.
- [81] R. Beale, T. Jackson. *Neural Computing: An Introduction*. IOP Publishing, New York, 1991.
- [82] J. Bear. *Dynamics of Fluids in Porous Media*. Elsevier, 1972.
- [83] D. Beasley, D.R. Bull, R.R. Martin. An Overview of Genetic Algorithms: Part 1, Fundamentals. *University Computing*, 15(2):58–69, 1993.
- [84] D. Beasley, D.R. Bull, R.R. Martin. An Overview of Genetic Algorithms: Part 2, Research Topics. *University Computing*, 15(4):170–181, 1993.
- [85] D. Beaver. Factoring: the DNA Solution. In Lecture Notes in Computer Science Springer-Verlag, *Advances in Cryptology - Asiacrypt 1994*, 917:419–423, 1994.
- [86] R. Beckers, J.L. Deneubourg, S. Goss. Trail and U-turns in the selection of the shortest path by the ant *Lasius niger*. *Journal of theoretical biology*, 159:397–415, 1992.
- [87] G.W. Beeler, H.J. Reuter. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers. *Journal of Physiology*. 268: 177-210, 1977.
- [88] D.J. Bell, D.H. Jacobson. *Singular Optimal Control Problems*. Academic Press, New York, 1975.
- [89] G.I. Bell, A.S. Perelson. An Historical Introduction to Theoretical Immunology. in *Theoretical Immunology*, G.I. Bell, A.S. Perelson, G.H. Pimbley Jr., Marcel Dekker Inc. 3–41, 1978.
- [90] R. Bellman. *Dynamic Programming*. Princeton University Press, 1957.

- [91] N. Bellomo, L. Preziosi. *Modelling, Mathematical Methods and Scientific Computation*. CRC Press, 1995.
- [92] E. Beltrami. *Mathematics for Dynamic Modeling*. Academic Press, 1987.
- [93] E.A. Bender. *An Introduction to Mathematical Modeling*. Wiley, 1978.
- [94] C.H. Bennett. Quantum Information and Computation. *Physics Today*, 48(10):24–30, Oct. 1995.
- [95] D.H. Bergel. *Cardiovascular Fluid Dynamics*. Academic Press, Vols. 1, 2, 1972.
- [96] B. Berger, T. Leighton. Protein folding in the Hydrophobic-Hydrophilic (HP) model is NP-complete. *Proceedings of the Second Annual International Conference on Computational Molecular Biology*, 1998.
- [97] N. Berman, H.-F. Chou, A. Berman, E. Ipp. A mathematical model of oscillatory insulin secretion. *American Journal of Physiology*. 264:R839–R851, 1993.
- [98] H.M. Berman, J. Westbrook, F. Zeng, G. Gilliland, T.N. Bhat, H. Weissig, I.N. Shindyalov, P.E. Bourne. The protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*. 28:235–242, 2000.
- [99] R.M. Berne, M.N. Levy, Eds. *Physiology*. St. Louis, Mosby Year Book, 1993.
- [100] M.J. Berridge, P.E. Rapp. A comparative survey of the function, mechanism and control of cellular oscillators. *J. Exp. Biol.*, 81:217–279, 1979.
- [101] A.A. Berryman. *Dynamics of Forest Insect Populations: Patterns, Causes, Implications*. Plenum Press, New York, 1988.
- [102] L. von Bertalanffy. *General System Theory*. George Braziller, New York, 1968.
- [103] M. Bertero, P. Boccacci. *Introduction to inverse problems in imaging*. Institute of Physics Publishing Bristol and Philadelphia, 1998.
- [104] S. Bertoluzza, C. Canuto, A. Tabacco. Stable discretizations of convection-diffusion problems via computable negative-order inner products. *SIAM J. Numer. Anal.* 38:1034–1055, 2000.
- [105] A. Bertozzi, A. Majda. *Vorticity and Incompressible Flows*. Cambridge University Press, 2000.
- [106] R.P. Beyer. A computational model of the cochlea using the immersed boundary method. *J. Comput. Phys.*, 98:145, 1992.
- [107] C.M. Bishop. *Neural Networks for Pattern Recognition*. Oxford University Press, 1995.
- [108] R.B. Bird, W.E. Stewart, E.N. Lightfoot. *Transport Phenomena*. Wiley, 1960.
- [109] R.B. Bird, R.C. Armstrong, O. Hassager. *Dynamics of Polymeric Liquids, Vol. 1, Fluid Mechanics*, 2nd ed. Wiley, 1987.
- [110] R.B. Bird. Mathematical problems in the kinetic theory of polymeric fluids. In *Amorphous Polymers and Non-Newtonian Fluids*. C. Dafermos, et al. eds. Institute for Mathematics and its Applications, Springer, 1987.
- [111] M. Bishop, S. Frinks. Error analysis in computer simulations. *J. Chem. Phys.* 87:3675–3676, 1987.
- [112] M.J. Bishop. *Guide to Human Genome Computing*. Academic Press, London, 1994.
- [113] A. Blake, A.L. Yuille, eds. *Active Vision*. MIT Press, Cambridge, MA, 1992.
- [114] C. Blakemore, ed. *Vision: Coding and Efficiency*. Cambridge University Press, Cambridge UK, 1990.
- [115] P. Blanchard. Complex Analytic Dynamics on the Riemann Spheres. *Bull. Amer. Math. Soc.* 11:85–141, 1984.
- [116] B. Bogin. *Patterns of Human Growth*. Cambridge University Press, 1988.
- [117] E. Bonabeau, M. Dorigo, G. Theraulaz. *Swarm Intelligence: From Natural to Artificial Systems*, Oxford University Press, 1999.
- [118] E. Bonabeau, M. Dorigo, G. Theraulaz. Inspiration for optimization from social insect behaviour. *Nature*, 6 July, 406:39–42, 2000.
- [119] A. Bondarenko, V. Antyufeev. *X-ray Tomography in Scattering Media*. Technical report, Institute of Mathematics, Novosibirsk, Russia, 1990.
- [120] D. Boneh, C. Dunworth, R. Lipton. Breaking DES Using a Molecular Computer. Technical Report CSTR-489-95. Department of Computer Science, Princeton University, USA, 1995.
- [121] J.T. Bonner. *On Development: The Biology of Form*. Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1974.
- [122] F.L. Bookstein. *The Measurement of Biological Shape and Shape Change*. Lect. Notes Biomath. Springer, 1978.
- [123] M. Borissavlievitch. *The Golden Number*. Philosophical Library, 1958.

- [124] C. Borges, F. Natterer, eds. *Computational Radiology and Imaging: Therapy and Diagnostics*. IMA Volumes in Mathematics and its Applications, 110, Springer 1998.
- [125] S. Borman. Researchers Advance Ability to Predict Structures of Folded Proteins. C&EN. Nov. 6, 1995.
- [126] M. Born, E. Wolf. *Principle of Optics*. Pergamon Press, 1986.
- [127] R.L. Borrelli, C.S. Coleman. *Differential Equations: A Modeling Approach*. Prentice Hall, N.J., 1987.
- [128] R. Botnar, et al. Hemodynamics in the carotid artery bifurcation: A comparison between numerical simulations and in-vitro measurements. *J. of Biomech.* 33:137–144, 2000.
- [129] P.J. Bowler. *Charles Darwin: The Man and his influence*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
- [130] W.E. Boyce, R.C. Di Prima. *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*, 5th ed. Wiley, 1992.
- [131] R. Boyd, P.J. Richerson. *Culture and the Evolutionary Process*. The University of Chicago Press, 1985.
- [132] P.D. Boyer. *Kinetics and Mechanisms*. (The Enzymes, vol 2). Academic Press, New York, 1970.
- [133] G. Brabant, K. Prank, C. Sch off. Pulsatile patterns in hormone secretion. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 3:183–190, 1992.
- [134] J. Bradley, C. Brislawn, T. Hopper, The FBI Wavelet/Scalar Quantization Standard for Gray-scale Fingerprint Image Compression. Tech. Report LA-UR-93-1659, Los Alamos Nat'l, Los Alamos, N.M. 1993.
- [135] K. Brakke. *The motion of a Surface by its Mean Curvature*. Princeton, N.J. Princeton University Press, 1978.
- [136] C. Branden, J. Tooze. *An introduction to Protein Structure*. Garland, 1998.
- [137] O. Bratteli, P. Jorgensen. *Wavelets through a Looking Glass: The World of the Spectrum*. Birkhäuser, 2002.
- [138] F. Brauer, C. Castillo-Chavez. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer-Verlag, 2001.
- [139] M. Braun. *Differential Equations and their Applications*. 4th ed. Springer, 1993.
- [140] B.M. Brenner, F.C. Rector, eds. *The Kidney*. 4th ed. Harcourt Brace Javanovich, Philadelphia, PA, 1991.
- [141] P.C. Bressloff, C.V. Wood, P.A. Howarth. Non-linear shunting model of the pupil light reflex. *Proc. Roy. Soc.* B263:953–960, 1966.
- [142] F. Brezzi, D. Marini, E. Süli. Residual-free bubbles for advection-diffusion problems: the general error analysis. *Numer. Math.* 85:31–47, 2000.
- [143] R. Brewer. *The Science of Ecology*. 2nd ed. Saunders College Publishing Co., Fort Worth, TX, 1988.
- [144] P.W. Bridgeman. *Dimensional Analysis*. Yale University Press, New Haven, Connecticut, 1922.
- [145] N.F. Britton. *Reaction-Diffusion Equations and their applications to Biology*. Academic Press, 1986.
- [146] N.F. Britton. *Essential Mathematical Biology*. Springer Verlag, 2002.
- [147] J.P. Brock. *The General Theory of Evolution*. Academic Press, 2000.
- [148] W.L. Brogan. *Modern Control Theory*. Quantum Publishers, New York, 1974.
- [149] A.V. Bronnikov. Degradation transform in tomography. *Pattern Recognition Letters*. 15:527–592, 1994.
- [150] M. Brookes. *The Blood Supply of Bone. An Approach to Bone Biology*. Butterworths. London, 1971.
- [151] B.R. Brooks, R. Bruccoleri, B. Olafson, D. States, S. Swaminathan, M. Karplus. CHARMM: a program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *J. Comp. Chem.* 4:187–217, 1983.
- [152] C.L. Brooks, M. Karplus, B.M. Pettitt. *Proteins: A Theoretical Perspective of Dynamics, Structure, and Thermodynamics*. Wiley, 1988.
- [153] A. Brousseau. Fibonacci Statistics in Conifers. *The Fibonacci Quarterly*. 7:525–532, 1969.
- [154] L.A. Brown. *Innovation Diffusion*. Methuen, London, 1981.
- [155] F.A. Brown, J.W. Hastings, J.D. Palmer. *The Biological Clock: Two Views*. Academic Press, New York, 1970.
- [156] D. Brown, P. Rothery. *Models in Biology: mathematics, statistics and computing*. Wiley, 1993.
- [157] J.H. Brown, G.B. West. *Scaling in Biology*. Oxford University Press, 2000.

- [158] A.G. Bruce, H.Y. Gao. *Applied Wavelet Analysis with S-PLUS*. Springer, 1996.
- [159] D.L. Brutlag, M.J.E. Sternberg. *Sequences and Topology*. Current Biology Ltd., London, 1996.
- [160] A.E. Bryson. *Dynamic Optimization*. Addison-Wesley, 1999.
- [161] A.L. Bukhgeim. *Introduction to the Theory of Inverse Problems*. VSP, The Netherlands, 2000.
- [162] H. Bulgak, C. Zenger. eds. *Error Control and Adaptivity in Scientific Computing*. Kluwer Academic Publisher, 1999.
- [163] M. Bulmer. *Theoretical Evolution Ecology*. Sinauer, 1994.
- [164] E. Bunning. *The Physiological Clock*. 2d ed. Springer, 1967.
- [165] A. Bunde, S. Havlin, eds. *Fractals in Science*. Springer, 1994.
- [166] D. Burghes, A. Graham. *Introduction to Control Theory Including Optimal Control*. Ellis Horwood, Chichester, 1980.
- [167] D.N. Burges, A.D. Wood. *Mathematical Models in the Social, Management and Life Sciences*. Wiley, 1984.
- [168] B. Burke Hubbard. *The world according to wavelets*. AK Peters, Wellesley, 1996.
- [169] F.M. Burnet. *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*. Cambridge University Press, 1959.
- [170] R. Burridge. The Gelfand-Levitán, the Marchenko, and the Gopinath-Sondhi integral equations of inverse scattering theory, regarded in the context of inverse impulse-response problems. *Wave Motion*. 2:305–323, 1980.
- [171] W.K. Burton, N. Cabrera, F.C. Frank. The growth of crystals and the equilibrium structure of their surfaces. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond.* 243:299–358, 1951.
- [172] L.J. Buturović, T.F. Smith, S. Vajda. Finite-state and reduced-parameter representations of protein backbone conformations. *J. Comp. Chem.* 15:300–312, 1994.
- [173] J.H. Byrne, W.O. Berry. *Neural models of plasticity: experimental and theoretical approaches*. Academic Press, 1989.
- [174] A. Caffisch, M. Karplus. Molecular dynamics studies of protein and peptide folding and unfolding. Ch. 7 in *The Protein Folding Problem and Tertiary Structure Prediction*. K. Merz et al., eds, Birkhäuser, Boston, 1994.
- [175] J. Cagnol, M.P. Polis, J.P. Zolésio. eds. *Shape optimization and optimal design*. Marcel Dekker, Inc. 2001.
- [176] A.G. Cairns-Smith. *Seven clues to the origin of life: a scientific detective story*. Cambridge University Press, 1985.
- [177] W.A.I. Calder. *Size, Function and Life History*. Harvard University Press, 1984.
- [178] A.P. Calderón. Intermediate spaces and interpolation, the complex method. *Studia Math.* 24:113–190, 1964.
- [179] A. Cann. *Maths in Biology*. Wiley, 2002.
- [180] G. Cantor. Über die Ausdehnung eines Satzes der Theorie der Trigonometrischen Reihen. *Math. Annalen* 5:123–132, 1872 (costruzione dell'insieme di Cantor).
- [181] C. Canuto. Multilevel Stabilization of Convection-Diffusion Problems by Variable-Order Inner Products. *Computing*. 66:121–138, 2001.
- [182] V. Capasso. *Mathematical Structures of Epidemic Systems*. Springer, 1993.
- [183] V. Capasso, O. Dieckmann, eds. *Mathematics Inspired by Biology*. Springer Verlag, Lecture Notes in Mathematics, 1999.
- [184] F. Capra. *The web of life: A new scientific understanding of living systems*. New York: Doubleday, 1996.
- [185] C. Carathéodory. Über das lineare Maß von Punktmengen—eine Verallgemeinerung des Längebegriffs. *Nachrichten der K. Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen Mathematisch-physikalische Klasse*, 404–426, 1914 (misura di Hausdorff).
- [186] A. Carbone, M. Gromov., P. Prusinkiewicz, eds. *Pattern Formation in Biology, Vision and Dynamics*. World Scientific, 2000.
- [187] I. Carlbom, D. Terzopoulos, and K. M. Harris. Computer-assisted registration, segmentation, and 3D reconstruction from images of neuronal tissue sections. *IEEE Trans. on Medical Imaging*, 13(2):351–362, June 1994.
- [188] H.S. Carslaw, J.C. Jaeger. *Conduction of Heat in Solids*. 2nd ed. Clarendon Press, Oxford, 1959.
- [189] R. Carmona, W:L. Hwang, B. Torrèsani. *Practical Time-Frequency Analysis*. Academic Press, 1998.
- [190] C.G. Caro, T.J. Pedley, R.C. Schroter, W.A. Seed. *The Mechanics of the Circulation*. Oxford University Press, Oxford, 1978.

- [191] G.A. Carpenter, S. Grossberg. ART2: Self-organization of stable category recognition codes for analog input patterns. *Applied Optics*, 26(23):4919–4930, 1987.
- [192] G. Carpenter. A geometric approach to singular perturbation problems with application to nerve impulse equation. *Journal of Differential Equations*, 23:335–367, 1977.
- [193] F.L. Carter, R.E. Siatkowski, H. Wohltjen, eds. *Molecular Electronic Devices*, North Holland, 1988.
- [194] V. Caselles, F. Catte, T. Coll, and F. Dibos. A geometric model for active contours. *Numerische Mathematik*, 66:1–31, 1993.
- [195] V. Caselles, R. Kimmel, G. Sapiro. Geodesic Active Contours. *International Journal of Computer Vision*, 22(1):61–79, 1997.
- [196] J.L. Casti. *Alternate Realities: Mathematical Models of Nature and Man*. Wiley, 1989.
- [197] C. Castillo-Chavez, S. Blower, P. vande Driessche, D. Kirschner. *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases - Part I: An Introduction to Models, Methods, and Theory; Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases - Part II: Models, Methods, and Theory*. Springer Verlag, 2002.
- [198] H. Caswell. *Matrix Population Models*. Sinauer Associates, 1989, 2nd ed., 2000.
- [199] M. Caudill, C. Butler. *Naturally intelligent systems*. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1990.
- [200] D.R. Causton, J.C. Venus. *The biometry of Plant Growth*. Edward Arnold Publishers, London, 1981.
- [201] L.L. Cavalli-Sforza, M.W. Felman. *Cultural Transmission and Evolution*. Monographs in Population Biology 16, Princeton, 1981.
- [202] D.J. Cavicchio. Adaptive search using simulated evolution. Unpublished Doctoral Dissertation, University of Michigan, 1970.
- [203] V. Černý. Thermodynamical approach to the traveling salesman problem: an efficient simulation algorithm. *Journ. of Optimization Theory and Applications*, 45:41–51, 1985.
- [204] R.S. Chadwick, A. Inselberg, K. Johnson. Mathematical model of the cochlea. II: results and conclusions. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 30:164–179, 1976.
- [205] M. Chalfie. Genome sequencing: The work revealed. *Nature*, 396:1–4, 1998.
- [206] A. Chambolle, R.A. DeVore, N. Lee, B.J. Lucier. Non linear Wavelet Image Processing: Variational Problems, Compression, and Noise Removal Through Wavelet Shrinkage. *IEEE, Trans. Image Processing*, 7(3), 1998.
- [207] D.C. Champeney. *A Handbook of Fourier Theorems*. Cambridge University Press, Cambridge, 1987.
- [208] S.C. Chan, K.W. Wong, D.K.Y. Chiu. A survey of multiple sequence comparison methods. *Bulletin of Mathematical Biology*, 54(4):563–598, 1992.
- [209] B. Chance, A.K. Ghosh, E.K. Pye, B. Hess. *Biological and Biochemical Oscillators*. Academic Press, New York, 1973.
- [210] M.A.J. Chaplain, G.D. Singh, J.C. McLachlan. *On Growth and Form: Spatio-temporal Pattern Formation in Biology*. Wiley, 1999.
- [211] W.G. Characklis, K.C. Marshall. *Biofilms*. Wiley, 1990.
- [212] D.A. Charles-Edwards. *Modelling plant growth and development*. Academic Press, 1986.
- [213] E.L. Charnov. *Life History Invariants: Some Explorations of Symmetry in Evolutionary Ecology*. Oxford University Press, 1993.
- [214] B. Chen-Charpentier, H.V. Kojouharov. Modeling of subsurface biobarrier formation. *Journal of Hazardous Substance Research* 3:1–14, 2001.
- [215] G. Cherbit, ed. *Fractals. Non-integral dimensions and applications*. Wiley, 1987.
- [216] Y. Cherruault, P. Loridan. *Modélisation et méthodes Mathématiques en biomédecine*. Masson, 1977.
- [217] Y. Cherruault. *Mathematical Modelling in Biomedicine. Optimal Control of Biomedical Systems*. D. Reidel Publishing Company, 1986.
- [218] C.M. Child. *Patterns and Problems of Development*. Chicago University Press, 1941.
- [219] S. Childress. *Mechanics of swimming and flying*. Cambridge University Press, 1981.
- [220] A. Chorin, J.E. Marsden. *A Mathematical Introduction to Fluid Mechanics*. Springer Verlag, 1993.
- [221] A. Chorin. *Vorticity and Turbulence*. Springer, 1994.
- [222] C.K. Chui. *An Introduction to Wavelets*. Academic Press, Inc., 1992
- [223] C.K. Chui, L. Montefusco, L. Puccio, eds. *Wavelets. Theory, Algorithms and Applications*. Academic Press, Inc., 1994.

- [224] C.W. Clark. *Mathematical Bioeconomics: the Optimal Management of Renewable Resources*, 2nd ed. Wiley, 1990.
- [225] D.L. Clements. *An Introduction to Mathematical Models in Economic Dynamics*. North Oxford Academic Publishing, Oxford, 1984.
- [226] M. Cleyet-Michand. *Le nombre d'or*. Psychologie n.27, 1976.
- [227] A.J. Coale. *The Growth and Structure of Human Populations*. Princeton University Press, 1972.
- [228] I. Cohen, L. A. Segel. *Design Principles for the Immune System and Other Distributed Autonomous Systems*. Oxford University Press, 2001.
- [229] K.S. Cole. *Membranes, Ions, and Impulses*. University of California Press, Berkeley, CA, 1968.
- [230] P. Collet, J.P. Eckmann. *Iterated maps of the interval as dynamical systems*. Progress in Physics, Vol. 1. Birkhäuser, 1980.
- [231] P. Colli. A mathematical model of heterogeneous behavior of single muscle fibres. *J. Math. Biol.*, 24:103–118, 1986.
- [232] P. Colli, V. Comincioli, G. Naldi, A. Torelli. A mathematical study of the plasticity effects in muscle contraction. *Appl. Math. Optim.*, 2:103–118, 1990.
- [233] P. Colli Franzone, L. Guerri, C. Viganotti. Oblique dipole layer potentials applied to electrocardiology. *J. Math. Biol.*, 17:93–124, 1983.
- [234] P. Colli-Franzone, L. Guerri. Spreading of excitation in 3-D models of the anisotropic cardiac tissue I. Validation of the eikonal model. *Mathematical Biosciences*. 113:145–209, 1993.
- [235] P. Colli Franzone, L. Guerri, M. Pennacchio, B. Taccardi. Spread of excitation in 3-D models of the anisotropic cardiac tissue. Effects of ventricular geometry and fiber structure on the potential distribution. *Math. Biosc.*, 151:51–98, 1998.
- [236] P. Colli Franzone, M. Pennacchio, L. Guerri. Accurate computation of electrograms in the left ventricular wall. *Math. Mod. Meth. Appl. Sci.* 10:507–538, 2000.
- [237] P. Colli Franzone, L. Guerri, M. Pennacchio, B. Taccardi. Anisotropic mechanism for multiphasic unipolar electrograms. Simulation studies and experimental recordings. *Ann. Biomed. Engrg.* 28:1326–1342, 2000.
- [238] R. Collins, T.J. van der Werff. *Mathematical Models of the Dynamics of the Human Eye*. Springer Verlag Lecture Notes in Biomathematics, 34, 1980.
- [239] D. Colton *Inverse Acoustic and Electromagnetic Scattering Theory*. Springer Verlag, 1993.
- [240] V. Comincioli. *Analisi Numerica, Metodi Modelli Applicazioni*. McGraw-Hill, Libri Italia, Milano, 2a ed., 1995.
- [241] V. Comincioli. *Metodi numerici e Statistici per le Scienze Applicate*. CEA Casa Editrice Ambrosiana, Milano. 1992.
- [242] V. Comincioli. *Problemi e Modelli matematici nelle Scienze Applicate*. CEA, Casa Editrice Ambrosiana, Milano. 1993.
- [243] V. Comincioli, L. Nespoli, P.F. Periti, G. Serazzi. A mathematical model of the two signal theory for T-B cells cooperation. In *Systems Theory in Immunology*, N. 32 in Lecture Notes in Biomathematics, 175–189, Springer Verlag, 1978.
- [244] V. Comincioli, P. Periti. Dinamica del danno cellulare e della sua riparazione. *Radiologia Medica*. 1:585–590, 1979.
- [245] V. Comincioli, P. Periti. Mathematical models of the neoplastic growth control. *Médecine Biologie Environnement*. 7:185–214, 1979.
- [246] V. Comincioli, C. Patrini, C. Reggiani, G. Rindi. Thiamin content and turnover rates of some rat nervous regions, using labeled thiamin as a tracer. *Brain Research* 181:369–380, 1980.
- [247] V. Comincioli, C. Patrini, C. Reggiani, G. Rindi. A preliminary approach to the study of thiamine phosphorylation and dephosphorylation in some rat nervous regions and the liver. *Brain Research*. 199:482–487, 1980.
- [248] V. Comincioli, A. Capelo, P. Periti. Dynamics of the biological response to molecular injury: a mathematical model. *Il Farmaco*. 9:752–762, 1980.
- [249] V. Comincioli A. Capelo, C. Poggesi, C. Reggiani. Study and parameters identification of a rheological model for excised quiescent cardiac muscle. *J. of Biomechanics*. 14:1–11, 1981.
- [250] V. Comincioli F. Trimarchi. A study for the early diagnosis of functional impairments of the optic pathways with a mathematical model. *HUSPI*, 6:57–67, 1981.
- [251] V. Comincioli, S. Nazari, R. Dionigi. Cluster analysis of Nutritional and Immunological Indicators for identification of high risk surgical patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 5(4):307–316, 1981.

- [252] V. Comincioli, P. Periti, G. Serazzi. Mathematical modeling of some problems concerning the immune response and the biology of neoplasia. Academic Hawk CCCR, 1982.
- [253] V. Comincioli, F. Trimarchi. The discriminating capacity of the pattern P.E.V. between macular deteriorations and the central bundle of the optic nerve using mathematical analysis. *HUSPI*, 8:17–23, 1983.
- [254] V. Comincioli, G. Rindi, C. Reggiani, C. Patrini. Nervous tissue thiamine metabolism in vivo. II Thiamine and its phosphoesters dynamic in different brain regions and sciatic nerve of the rat. *Brain Research*, 293:329–342, 1984.
- [255] V. Comincioli, P. Periti. On the optimal treatment of the neoplastic diseases. *Médecine Biologie Environnement* 4(2):515–522, 1986.
- [256] V. Comincioli, G. Naldi. Mathematical models in muscle contraction: parallelism in the numerical approach. *Mathematical and Computer Modelling*, 7:661–683, 1990.
- [257] V. Comincioli, C. Poggesi, C. Reggiani, A. Torelli. A four-state cross bridge model for muscle contraction. Mathematical study and validation. *J. Math. Biol.*, 20:277–304, 1984.
- [258] V. Comincioli, A. Torelli. Mathematical aspects of the cross-bridges mechanism in muscle contraction. *Nonlinear Anal.*, 7:661–683, 1983.
- [259] V. Comincioli, G. Corona et al. Amitriptyline and nortriptyline plasma levels, urinary MHPG and clinical response in depressed women. *Neuropsychobiology*, 16:97–102, 1986.
- [260] V. Comincioli, P. Periti. Teoria quantitativa degli effetti dei citostatici: determinazione in forma esplicita del trattamento ottimale. *Folia Oncologica*, 10:126–132, 1987.
- [261] V. Comincioli, C. Reggiani, G. Rindi, C. Patrini. Nervous tissue Thiamine metabolism in vivo. III. Influence of ethanol intake on the dynamics of Thiamine and its phosphoesters in different brain regions and sciatic nerve of the rat. *Brain Res.*, 413:23–35, 1987.
- [262] V. Comincioli, A. Torelli. A mathematical model of contracting muscle with viscoelastic elements. *SIAM J. Math. Anal.*, 19:593–612, 1988.
- [263] V. Comincioli, E. D'Angelo, D. Funaro, P. Rossi, A. Torelli. A mathematical model of potential spreading along neuron dendrites following excitation of synaptic inputs. *Applied Mathematics and Computations*. 59:73–87, 1993.
- [264] V. Comincioli, G. Naldi, T. Scapolla, P. Venini. Wavelet-based methods for numerical solution of variational inequalities arising in elastoplasticity. *Proceedings ECMI 98 Goteborg*, 1998.
- [265] V. Comincioli, G. Naldi, T. Scapolla, P. Venini. Optimal shape design and identification using wavelets based methods. *Proceedings VIIIth International Conference on NCMCM'98 High Tatras Slovek Republic 6–9 October*, 1998.
- [266] V. Comincioli, G. Naldi, T. Scapolla. Wavelets-based methods for numerical solution of nonlinear reaction-diffusion systems. *ICOSAHOM 1998 Herzeleya (Israele)*, 1998.
- [267] V. Comincioli, G. Naldi, T. Scapolla, P. Venini. On the use of wavelet bases in softening computational plasticity. *12th Int. Conference on Mathematical and Computer Modeling (ICMCM)*. Chicago 2–5 agosto 1999.
- [268] V. Comincioli, G. Naldi, L. Pareschi, G. Toscani. Numerical methods for multiscale hyperbolic systems and nonlinear parabolic equations. *Supplemento al Vol. XLV Ann. Univ. Ferrara-Sez. VII-Sc. Mat.* 255-266, 2000.
- [269] V. Comincioli, G. Naldi, T. Scapolla, G. Toscani. Multiscale Hyperbolic Equations: Numerical Approximation in the Diffusive Regime. In *Advances in Computation: Theory and Practice Recent trends in Numerical Analysis*. Pergamon Press, 2000.
- [270] T.A. Cook. *The Curves of Life: Being an Account of Spiral Formations and Their Application to Growth in Nature, to Science, and to Art*. Dover books, 1979, reprint of a classic 1914 book.
- [271] A.M. Cormack. Early two-dimensional reconstruction and recent topics stemming from it. *Science*. 209:1482–1486, 1980.
- [272] S.A. Cormen, C.E. Leiserson, R.L. Rivest. *Introduction to Algorithms*. MIT Press, 1990.
- [273] W.D. Cornel, et al. A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acid, and organic molecules. *J. Amer. Chem. Soc.* 117:5179–5197, 1995.
- [274] R. Courant, K.O. Friedrichs. *Supersonic Flow and Shock Waves*. Pure Appl. Math., Wiley, 1948.
- [275] M. Courtemanche, J.P. Keener, L. Glass. A delay equation representation of pulse circulation on a ring in excitable media. *SIAM Journal on Applied Mathematics*. 56:119–142, 1996.
- [276] N.R. Cozzarelli, J.C. Wang, eds. *DNA topology and its biological effects*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1990.

- [277] H.S.M. Coxeter. *Introduction to Geometry*. Wiley, 1961, 2nd ed.1989.
- [278] J.D. Cowan. Discussion: McCulloch-Pitts and related neural nets fro 1943 to 1989. *Bull. Math. Biol.*, 52:73–97, 1990.
- [279] I.J.D. Craig, J.C. Brown. *Inverse Problems in Astronomy*. Adam Hilger, 1986.
- [280] H. Cramér, H. Wold. Some theorems on distribution functions. *J. London Math. Soc.* 11:290–294, 1936.
- [281] C.J. Cramer, D.G. Truhlar. Continuum solvation models: classical and quantum mechanical implementations. *Reviews in Computational Chemistry*, Vol. VI:1–72, K.B. Lipkowitz, D.B. Boyd, eds. VCH Publ., New York, 1995.
- [282] J. Crank. *The Mathematics of Diffusion*. 2nd ed. Oxford University Press. 1975.
- [283] J. Crank. Diffusion Mathematics in Medicine and Biology. *Bull. Inst. Math. Applic.*, 12:106–112, 1976.
- [284] T.E. Creighton. *Proteins: Structures and Molecular Properties* 2nd ed. Freeman, New York, 1993.
- [285] C. Crescenzi, D. Goldman, C. Papadimitriou, A. Piccolboni, M. Yannakakis. On the complexity of protein folding. *Proceedings of the ACM Symposium of Theory of Computing (STOC)*, 1998.
- [286] G. Crippen. Failures of inverse folding and threading with gapped alignment. *Proteins: Structures, Function, and Genetics*. 26:167–171, 1996.
- [287] F.B. Christiansen, M.W. Feldman. *Population Genetics*. Blackwell Scientific Publications, Inc., 1986.
- [288] J. Cronin. *Mathematics of Cell Electrophysiology*. M. Dekker, New York, 1981.
- [289] J. Cronin. *Mathematical Aspects of Hodgkin-Huxley Neural Theory*. Cambridge University Press, 1987.
- [290] A.B. Cunningham, et al. Influence of the biofilm accumulation on porous media hydrodynamics. *Env. Sci. Technol.* 25:1305–1311, 1991.
- [291] P.C. Dallos, D. Geisler, J.W. Matthews, M.A. Ruggero, C.R. Steele, eds. *The Mechanics and Biophysics of Hearing*. Lecture Notes in Biomathematics, 87 Springer, 1990.
- [292] T. Dandekar, P. Argos. Potential of genetic algorithms in protein folding and protein engineering simulations. *Protein Engineering*, 5(7):637–645, 1992.
- [293] T. Dandekar, P. Argos. Folding the Main Chain of Small Proteins with the Genetic Algorithm. *Journal of Molecular Biology*, 236:844–861, 1994.
- [294] E. D’Angelo, et al. Theta-Frequency Bursting and Resonance in Cerebellar Granule Cells: Experimental Evidence and Modeling of a Slow K^+ - Dependent Mechanism. *The Journal of Neuroscience*. 21(3):759–770, 2001.
- [295] M. Danielsen, J.T. Ottesen. *Mathematical Modelling in Medicine*. IOS Press, 2000.
- [296] D. Dasgupta, ed. *Artificial Immune Systems and Their Applications*. Springer-Verlag, 1999.
- [297] B. Datta, ed. *Applied and Computational Control, Signals, and Circuits - Recent Developments*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 2001.
- [298] I. Daubechies. *Ten Lectures on Wavelets*. SIAM, 1992.
- [299] C.A. Davatzikos, J. L. Prince. An active contour model for mapping the cortex. *IEEE Trans. on Medical Imaging*, 14(1):65-80, March 1995.
- [300] L. Davis, ed. *Genetic Algorithms and Simulated Annealing*. Morgan Kaufmann Publishers, Los Altos, CA, 1987.
- [301] L. Davis. *Handbook of Genetic Algorithms*. Van Nostrand Reinhold, New York, 1991.
- [302] T.A. Davis. Why Fibonacci Sequence for Palm Leaf Spirals. *Fibonacci Quarterly*. 9:237–244, 1971.
- [303] B.O. Davis, N. Holtz, J.C. Davis. *Conceptual Human Physiology*. C.E. Merrill Pub. Co., Columbus, 1985.
- [304] H. Davson, J.F. Danielli. *The Permeability of Natural Membranes*. 2nd ed. Cambridge University Press, 1952.
- [305] T.H. Dawson. *Engineering Design of the Cardiovascular System of Mammals*. Prentice Hall, 1991.
- [306] D.L. DeAngelis, W.M. Post, C.C. Travis. *Positive Feedback in Natural Systems*. Springer, 1986.
- [307] D.L. DeAngelis. *Dynamics of Nutrient Cycling and Food Webs*. Chapman and Hall, London, 1992.
- [308] S.R. Deans. *The Radon Transform and some of its Applications*. Wiley, 1983.
- [309] L. Debnath. *Nonlinear Partial Differential Equations for Scientists and Engineers*. Birkhäuser, 1996.

- [310] L.N. De Castro, F.J. Von Zuben. Artificial Immune Systems: Part I- Basic Theory and Applications. *Technical Report* TR-DCA01/99, 1999.
- [311] L.N. De Castro, F.J. Von Zuben. Artificial Immune Systems: Part II- A Survey of Applications. *Technical Report* DCA-RT02/00, 2000.
- [312] H. Dehn, A.V. Holden, L.F. Olsen. *Chaos in Biological Systems*. Plenum Press, New York, 1987.
- [313] P.G. De Gennes. *Scaling Concepts in Polymers Physics*. Cornell University Press, 1979.
- [314] S. Demko, L. Hodges, B. Naylor. Construction of fractal objects with iterated function systems. *Computer Graphics*. 19(3): 271-278, 1985.
- [315] K.A. De Jong An Analysis of the behavior of a class of genetic adaptive systems. Doctoral Dissertation, University of Michigan, 1970.
- [316] K.A. De Jong, ed. *Evolutionary Computation*. MIT Press, 1993.
- [317] K. Denbigh. *The Principles of Chemical Equilibrium*. Cambridge University Press, Cambridge, 1981.
- [318] J.M. Deutch, I. Oppenheim. Molecular theory of Brownian motion for several particles. *J. Chem. Phys.* 54:3547-3555, 1971.
- [319] R. DeVore, B. Jawerth, B. Lucier. Image compression through wavelet transform coding. *IEEE Trans. on Information Theory*. (38)719-746, 1992.
- [320] R.L. Devaney. *An Introduction to Chaotic Dynamical Systems*. 2nd ed. Addison-Wesley, 1989.
- [321] R.L. Devaney. *Chaos, Fractals, and Dynamics*. Addison-Wesley, 1990.
- [322] R.L. Devaney. *A First Course in Chaotic Dynamical Systems. Theory and Experiment*. Addison-Wesley, 1992.
- [323] R.L. Devaney, L. Keen, eds. *Chaos and Fractals: The Mathematical Behind the Computer Graphics*. Providence, RI American Mathematical Society, 1988.
- [324] R.W. DeVaul, B.H. McCormick. Neuron Developmental modeling and structural representation: an introduction to the N++ Language, an Open Stochastic L-system. Technical Report, Scientific Visualization Laboratory, Department of Computer Science, 1996.
- [325] G. de Vries. *Analysis of models of bursting electrical activity in pancreatic beta cells*. Ph.D. thesis, Department of Mathematics. University of British Columbia, Vancouver, 1995.
- [326] R.E. Dickerson, I. Geis. *The structure and action of proteins*. Harper & Row, Publishers, 1969.
- [327] U. Dieckmann, R. Law, J.A.J. Metz, eds. *The Geometry of Ecological Interactions: simplifying spatial complexity*. Cambridge University Press, 2000.
- [328] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*. Wiley, 2000.
- [329] U. Dinnar. *Cardiovascular Fluid Dynamics*. CRC Press, Inc. USA, 1981.
- [330] M. Dixon, E.C. Webb. *Enzymes*. Academic Press, New York, 1979.
- [331] C. Doering, J. Gibbon. *Applied Analysis of the Navier-Stokes Equations*. Cambridge University Press, 1995.
- [332] D.L. Donoho, I.M. Johnstone. Ideal spatial adaptation by wavelet shrinkage. *Biometrika*. 81:425-455, 1994.
- [333] D.L. Donoho. De-noising by Soft Thresholding. *IEEE Trans. Inf. Th.* 41:619-627, 1995.
- [334] R.F. Doolittle. *Computer Methods for Macromolecular Sequence Analysis*. Vol. 266 Academic Press, New York, 1996.
- [335] M. Dorigo, V. Maniezzo, A. Coloni. The ant system: optimization by a colony of cooperating agents. *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.*, B6:29-41, 1996.
- [336] M. Dorigo, L.M. Gambardella. Ant colonies for the traveling salesman problem. *BioSystems*, 43:73-81, 1997.
- [337] J.C. Doyle, B.A. Francis, A.R. Tannenbaum. *Feedback control theory*. MacMillan New York, 1992.
- [338] K.E. Drexler. *Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology*. Doubleday, 1986.
- [339] K.E. Drexler. *Nanosystems: molecular machinery, manufacturing, and computation*. Wiley, 1992.
- [340] K. Drlica. *Understanding DNA and Gene Cloning*. Wiley, 2nd ed. 1992.
- [341] R.P. Du Bois. Versuch einer Klassifikation der willkürlichen Functionen reeler Argument nach ihren Änderungen in den kleinsten Intervallen. *J. für die reine und angewandte Mathematik*. 79:21-37, 1875 (funzione di Weierstrass, continua non differenziabile, un 'mostro' matematico del 1870).

- [342] Y. Dudai. *The neurobiology of memory: concepts, findings, trends*. Oxford University Press, 1989.
- [343] R.A. Dunlap. *The Golden Ratio and Fibonacci Numbers*. World Scientific Press, 1997.
- [344] R. Durbin, S. Eddy, A. Krogh, G. Mitchison. *Biological Sequence Analysis: Probabilistic Models of Proteins and Nucleic Acids*. Cambridge University Press, Cambridge, 1998.
- [345] W.H. Durham. *Coevolution: Genes, Culture and Human Diversity*. Stanford University Press, 1991.
- [346] G. Duvaut, J.L. Lions. *Inequalities in Mechanics and Physics*. Springer, 1976.
- [347] G. Eason, C.W. Coles, G. Gettinby. *Mathematics and Statistics for the Bio-Sciences*. Wiley, 1980.
- [348] L. Edelstein-Keshet. *Mathematical Models in Biology*. McGraw-Hill, 1988.
- [349] G.A. Edgar. *Measure, Topology, and Fractal Geometry*. Springer-Verlag, 1990.
- [350] G.A. Edgar. *Classics on Fractals*. Addison-Wesley, 1993.
- [351] J.T. Edsall, H. Gutfreund. *Biothermodynamics: The Study of Biochemical Processes at Equilibrium*. Wiley, 1983.
- [352] A.W.F. Edwards. *Foundations of Mathematical Genetics*, 2d ed. Cambridge University Press, January 2000.
- [353] J.R. Ehleringer, C.B. Field. *Scaling Physiological Processes: Leaf to Globe*. Academic Press, 1993.
- [354] M. Eigen, P. Schuster. *The Hypercycle: A principle of Natural Self-Organization*. Springer, 1979.
- [355] F. Eirich. *Rheology*. Academic Press, 1956.
- [356] H.N. Eisen. *Immunologia*. Piccin Editore Padova, 1977.
- [357] M. Eisen. *Mathematical Methods and Models in the Biological Sciences*. Prentice-Hall, 1988.
- [358] C.P. Ellington, T.J. Pedley, eds. *Biological Fluid Dynamics: Proceedings of a meeting held at the university of Leeds, UK, 4-8 July 1994*. Cambridge, 1995.
- [359] I. Ekeland. *Mathematics and the Unexpected*. The University of Chicago Press, 1988.
- [360] M. Emmer, ed. *Visual Mind: Art And Mathematics*. MIT Press, 1993.
- [361] M. Emmer. *Bolle di sapone. Un viaggio tra arte, scienza e fantasia*. La Nuova Italia, 1991.
- [362] S. Endo, N. Toma, K. Yamada. Immune Algorithm for n-TST. In *Proc. of the IEEE SMC'98*, 3844-3849, 1998.
- [363] P.K. Endress. *Diversity and Evolutionary Biology of Tropical Flowers*. Cambridge University Press, 1994.
- [364] H.W. Engl. Regularization methods for the stable solution of inverse problems. *Surveys Math. Indust.* 3:71-143, 1993.
- [365] H.W. Engl, M. Hanke, A. Neubauer. *Regularization of Inverse Problems*. Kluwer, Dordrecht 1996.
- [366] B. Engquist, W. Schmid. *Mathematics Unlimited- 2001 and Beyond*. Springer, 2001.
- [367] P. Érdi, J. Tóth. *Mathematical Models of Chemical Reactions. Theory and Applications of Deterministic and Stochastic Models*. Manchester University Press, 1989.
- [368] K. Eriksson, D. Estep, P. Hansbo, C. Johnson. *Computational Differential Equations*. Cambridge University Press, 1966.
- [369] G.B. Ermentrout, L. Edelstein-Keshet. Cellular automata approaches to biological modelling. *J. theor. Biol.* 160 :97-133, 1993.
- [370] B.J. Esbensen, H.K. Davie. *Echoes for the Eye: Poems to celebrate patterns in nature*. New York: HarperCollins, 1996.
- [371] J. Escher, U. Mayer, G. Simonett. The surface diffusion flow for immersed hypersurfaces. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*, 29(6):1419-1433, 1998.
- [372] W.J. Ewens. *Population Genetics*. Methuen & Co. Ltd, 1969.
- [373] W.J. Ewens *Mathematical Population Genetics*. Springer Verlag, 1979.
- [374] K.J. Falconer. *The Geometry of Fractal Sets*. Cambridge University Press, 1985.
- [375] K.J. Falconer. *Fractal Geometry: Mathematical Foundations and Applications*. Wiley, 1990.
- [376] F. Falkner, J.M. Tanner. eds. *Human Growth: A Comprehensive Treatise*. Plenum Press, New York, 1978.
- [377] C. Fall, E. Marland, J. Wagner, J. Tyson. *Computational Cell Biology*. Springer Verlag, 2002.
- [378] J.D. Farmer, N.H. Packard, A.S. Perelson. The Immune System, Adaptation, and Machine Learning. *Physica 22D*, 187-204, 1986.
- [379] G.D. Fasman. *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation*. Plenum Press, New York NY, 1989.

- [380] L.J. Fauci, S. Gueron, eds. *Computational Modeling in Biological Fluid Dynamics*. Springer-Verlag, 2001.
- [381] L. Fausett. *Fundamentals of Neural Networks*. Prentice Hall, 1994.
- [382] P. Fatou. Sur les équation fonctionelles. *Bull. Soc. Math. Fr.* 47:161–271, 48:33–94, 208–314, 1919/1920.
- [383] J. Feder. *Fractals*. Plenum Press, 1989.
- [384] W.M. Feldman. *Biomathematics*. 2nd ed. Charles Griffin, London, 1935.
- [385] G.G. Ferguson. *J. Neurosurgery*. 37:666–677, 1972.
- [386] F.P. Ferrie, J. Lagarde, P. Whaite. Darboux frames, snakes, and super-quadratics: Geometry from the bottom up. *IEEE Trans. on Pattern Anal. Machine Intell.*, 15(8):771–784, August 1993.
- [387] A. Fersht. *Enzyme Structure and Mechanism*. 2nd ed. W.H. Freeman, 1983.
- [388] P.C. Fife. *Mathematical Aspects of Reacting and Diffusing Systems*. Lect. Notes in Biomathematics 28, Springer, 1979.
- [389] R.J. Field, M. Burger. *Oscillations and Traveling Waves in Chemical Systems*. Wiley, 1985.
- [390] T.L. Fine. *Feedforward Neural Network Methodology*. Springer, NY, 1999.
- [391] R.A. Fisher. *The Genetical Theory of Natural Selection*. Oxford University Press, Oxford, U.K. 1930.
- [392] R.A. Fisher. The wave of advance of advantageous genes. *Annals of Eugenics*. 7:355–369, 1937.
- [393] Y. Fisher. *Fractal Image Compression: Theory and Application*. Springer, 1995.
- [394] R. Fitzhugh. Thresholds and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations. *J. Gen. Physiol.* 43:867–896, 1960.
- [395] R. Fitzhugh. Impulse and physiological states in theoretical models of nerve membranes. *1182-Biophys. J.* 1:445–466, 1961.
- [396] M. Fleischmann, D.J. Tildesley, R.C. Ball, eds. *Fractals in the natural science*. Princeton University Press, 1989.
- [397] R.D. Fleischmann, et al. Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae*. *Science*, 269:496–512, July 1995.
- [398] W.H. Fleming, R.W. Rishel. *Deterministic and Stochastic Optimal Control*. Springer, 1975.
- [399] J.W. Fleshman, I. Segev, R.E. Burke. Electrotonic architecture of type-identified alpha-motoneurons in the cat spinal cord. *J. Neurophysiol.* 60:60–85, 1988.
- [400] H. Fletcher. On the dynamics of the cochlea. *J. Acoust. Soc. Am.* 23:637–645, 1951.
- [401] V. Fleury, J.F. Gouyet, M. Leonetti, eds. *Branching in Nature: Dynamics and Morphogenesis of Branching Structures, from Cell to River Networks*. Springer-Verlag, 2001.
- [402] C.A. Floudas, P.M. Pardalos, eds. *Optimization in Computational Chemistry and Molecular Biology*. Kluwer Academic Publishers, 2000.
- [403] P. Foerster, S. Muller, B. Hess. Critical size and curvature of wave formation in an excitable chemical medium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 86:6831–6834, 1989.
- [404] H. von Foerster, P.M. Mora, L.W. Amiot. Doomsday: Friday, 13 November, A.D. 2026. *Science*, 132:1291–1295, 1960.
- [405] L.J. Fogel, A.J. Owens, M.J. Walsh. *Artificial Intelligence through Simulated Evolution*. Wiley, 1966.
- [406] D.B. Fogel. *Evolutionary Computation: Toward a New Philosophy of Machine Intelligence*. IEEE Press, Piscataway, NJ, 2nd ed., 1999.
- [407] S. Fomine, M. Berkinblit. *Problèmes Mathématiques en Biologie*. Editions Mir, Moscou, 1975.
- [408] S. Forrest, B. Javornik, R.E. Smith, A.S. Perelson. Using Genetic Algorithms to explore Pattern Recognition in the Immune System. *Evolutionary Computation*, 1(3):191–211, 1993.
- [409] S. Forrest, A. Perelson, L. Allen, R. Cherukuri. Self-Nonself Discriminant in a Computer. *Proc. of the IEEE Symposium on Research in Security and Privacy*. 202–212, 1994.
- [410] S. Forrest, G. Mayer-Kress. Genetic algorithms, nonlinear dynamical systems, and models of international security. In [301], Ch. 13:166–185.
- [411] L.R. Foulds. Techniques for facilities layout: deciding which pairs of activities should be adjacent. *Management Science*, 29:1426–1444, 1983.
- [412] D.R. Fowler, H. Meinhardt, P. Prusinkiewicz. Modelling seashells. *Computer Graphics*. 26(2):379–387, 1992.
- [413] S.W. Fox, K. Dose. *Molecular evolution and the origin of life*. Dekker, 1977.
- [414] P.T. Fox, J.S. Perlmutter, M.E. Raichle. Stereotactic localization for positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 5 suppl. 1:S611–S612, 1985.

- [415] J. France, J.H.M. Thornley. *Mathematical Models in Agriculture*. Butterworths, London, 1989.
- [416] G.B.G. Frank, P. Bianchi, H. Keurs, eds. *Excitation-contraction coupling in skeletal, cardiac, and smooth muscle*. Plenum Press, New York, 1992.
- [417] M.L. Frankel, G.I. Sivashinsky. On the equation of a curved flame front. *Physica D*. 30:28–42, 1988.
- [418] A.S. Fraser. Simulation of genetic systems. *Journal of Theoretical Biology*, 2:329–346, 1962.
- [419] H. Frauenfelder, P.G. Wolynes. Biomolecules: Where the physics of complexity and simplicity meet. *Physics Today*, 47:58–64, 1994.
- [420] J.C. Frauenthal. *Introduction to Population Modeling*. Birkhauser, Boston, 1980.
- [421] J.A. Freeman, D.M. Skapura. *Neural Networks, Algorithms, Applications and Programming Techniques*. Addison-Wesley, Reading, MA, 1991.
- [422] G. Freiherr. The Light Stuff: Optical Imaging in Medical Diagnosis. *Medical Device and Diagnostic Industry*, 1998 (cfr. [link 24](#)).
- [423] M. Frémond. *Non-Smooth Thermo-mechanics*. Springer, 2002.
- [424] D.L. Frey. Responses of the arterial wall to certain physical factors. In [920].
- [425] H. Fujikawa, M. Matsushita. Fractal growth of *Bacillus subtilis* on agar plates. *J. Phys. Soc. Japan*. 58(11):3875–3878, 1989.
- [426] T. Fukuda, K. Mori, M. Tsukiama. Parallel Search for Multi-Modal Function Optimization with Diversity and Learning of Immune Algorithm. In [296].
- [427] K. Fukushima. Cognitron: A self-organization multilayered neural network. *Biological Cybernetics*, 20:121–136, 1975.
- [428] Y.C. Fung. *Foundations of Solid Mechanics*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1965.
- [429] Y.C. Fung. Biomechanics. Its scope, history, and some problems of continuum in physiology. *Applied Mechanics Reviews*, 21(1):1–20, 1968.
- [430] Y.C. Fung. *A first course in Continuum Mechanics*. 2nd ed. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1977.
- [431] Y.C. Fung. *Biomechanics; Mechanical Properties of Living Tissues*. Springer Verlag, 1977.
- [432] Y.C. Fung. *Biodynamics. Circulation*. Springer-Verlag, 1984.
- [433] R. Gabasov, F.M. Kirillova. *Singular Optimal Controls*. Plenum, New York, 1978.
- [434] D. Gabor. Theory of communication. *J. IEE (London)* 93:429–457, 1946.
- [435] W.F. Ganong. *Fisiologia medica*. Piccin Nuova Libreria S.p.A., 1991.
- [436] C.W. Gardiner. *Handbook of Stochastic Methods*. Springer, Berlin, 1985.
- [437] M. Gardner. Mathematical Games. *Scientific American*, 227(2):106, 1972.
- [438] M. Gardner. *Circo matematico* (numeri di Fibonacci), Sansoni, 1981.
- [439] M. Gardner. *Wheels, life, and other mathematical amusements*. Freeman, 1983.
- [440] M.R. Garey, D.S. Johnson. *Computers and Intractability: A Guide to the Theory of NP-Completeness*. W.H. Freeman and Co., San Francisco, 1979.
- [441] T.H. Garland. *Fascinating Fibonacci: Mystery and Magic in Numbers*. Dale Seymour Publications, 1987.
- [442] O. Gascuel, M.F. Sagot, eds. *Computational Biology*. Springer-Verlag, 2001.
- [443] C. Gasquet, P. Witomski. *Analyse de Fourier et applications*. Masson, 1990.
- [444] G.F. Gause. *The Struggle for Existence*. Hafner Press, 1934 (Reprint 1964).
- [445] G.R. Gavalas. *Nonlinear differential equations of chemically reacting systems*. Springer, 1968.
- [446] S. Geman, D.E. McClure. Statistical methods for tomographic image reconstruction. *Bulletin of the International Statistical Institute*. 52(4):5–21, 1987.
- [447] M.G. Gerritsen. Ocean upwelling: observations, analytical modeling and numerical simulation. Technical Report 96–20, Scientific Computing and Computational Mathematics, Stanford University, 1996.
- [448] R. Ghez. *A Primer of Diffusion Problems*. Wiley, 1988.
- [449] M. Ghil, S. Childress. *Topics in Geophysical Fluid Dynamics: Atmospheric Dynamics, Dynamo Theory, and Climate Dynamics*. Springer, 1987.
- [450] M. Ghil, M. Kimoto, J.D. Neelin. Nonlinear dynamics and predictability in the atmospheric sciences. *Reviews of Geophysics, Supplement*, April, 44–55, 1991.
- [451] R.D.N. Ghosh. *Methods of Inverse Problems in Physics*. CRC Press, 1991.

- [452] C. Giacobozzo, ed. *Fundamentals of Crystallography*. Oxford University Press, Oxford, 1985.
- [453] A. Gierer, H. Meinhardt. A theory of biological pattern formation. *Kybernetik*. 12:30–39, 1972.
- [454] G.M.L. Gladwell. *Contact Problems in the Classical Theory of Elasticity*. Alphen aan den Rijn, Sijthoff and Noordhoff, 1980.
- [455] P. Glansdorff, I. Prigogine. *Structure, Stabilité et Fluctuations*. Masson, Paris, 1971.
- [456] L. Glass, M.C. Mackey. *From Clocks to Chaos*. Princeton University Press, Princeton, 1988.
- [457] L. Glass, P. Hunter, A. McCulloch, eds. *The Theory of Heart*. Springer-Verlag, New York, 1991.
- [458] L. Glass, D. Kaplan. *Understanding Nonlinear Dynamics*. Springer, 1995.
- [459] R. Glowinski, O. Pironneau. Finite element methods for Navier-Stokes equations. *Annu. Rev. Fluid Mech.* 24:167–204, 1992.
- [460] H. Godfray. *Parasitoids: Behavioral and Evolutionary Ecology*. Princeton University Press, 1994.
- [461] A. Godzig, A. Kolinski, J. Skolnick. Topology fingerprint approach to the inverse folding problem. *J. Mol. Biol.* 227:227–238, 1992.
- [462] A. Godzig, A. Kolinski, J. Skolnick. De novo and inverse folding predictions of protein structure and dynamics. *J. Computer-Aided Mol. Des.* 7:397–438, 1993.
- [463] A. Godzig, A. Kolinski, J. Skolnick. Lattice representations of globular proteins: How good are they? *J. Comp. Chem.* 14:1194–1202, 1993.
- [464] H.J. Gold. *Mathematical Modeling of Biological Systems—An Introduction Guidebook*. Wiley, 1977.
- [465] A. Goldebeter, R. Lefever. Dissipative structures for an allosteric model; application to glycolytic oscillations. *Biophysical Journal*. 12:1302–1315, 1972.
- [466] R.R. Goldberg. *Fourier Transforms*. Cambridge University Press, 1965.
- [467] D.E. Goldberg. *Genetic algorithms in search, optimization and machine learning*. Addison Wesley, 1989.
- [468] D.E. Goldberg. Messy Genetic Algorithms: Motivation, Analysis, and First Results. *Complex Systems*, 3:493–530, 1989.
- [469] D.E. Goldberg. The Design of Innovation: Lessons from Genetic Algorithms, Lessons for the Real World. IlliGAL (Illinois Genetic Algorithms Laboratory) Report No. 98004, Feb. 1998
- [470] A.L. Goldberger, D.R. Rigney, B.J. West. Chaos and fractals in human physiology. *Scientific American*. 262:34–41, 1990.
- [471] A.L. Goldberger, E. Goldberger. *Clinical Electrocardiography: A simplified Approach*. Mosby, St. Louis, 1994.
- [472] A. Goldbeter. *Biochemical Oscillations and Cellular Rhythms: the Molecular Bases of Periodic and Chaotic Behaviour*. Cambridge University Press, Cambridge, 1996.
- [473] E.S. Golub. *The cellular basis of the immune response. An Approach to Immunobiology*. Sinauer Associates, Sunderland, MA, 1977.
- [474] G.H. Golub, C.F. Van Loan. *Matrix Computations*. John Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1989.
- [475] V.P. Golubyatnikov. *Uniqueness Questions in Reconstruction of Multidimensional Objects from Tomography-Type Projection Data*. VSP, The Netherlands, 2000.
- [476] R.C. Gonzales, P. Wintz. *Digital image processing*. Addison Wesley, 1987.
- [477] B.C. Goodwin. *Temporal Organization in Cells*. Academic Press, New York, 1963.
- [478] B. Goodwin. *How the Leopard Changed its Spots*. Touchstone of Simon & Schuster, New York, 1994.
- [479] S. Goss, S. Aron, J.L. Deneubourg, M. Pasteels. Self-organized shortcuts in the Argentine ant. *Naturwissenschaften*, 76:579–581, 1989.
- [480] T. Gramms, ed. *Non-Standard Computation: Molecular Computation - Cellular Automata - Evolutionary Algorithms - Quantum Computers*. Wiley, 1998.
- [481] A. Graps. An introduction to wavelets. *Institute of Electrical and Electronics Engineers*, 1995 (cfr. [link](#) 25).
- [482] E. Gratton, et al. A novel approach to laser tomography. *Bioimaging*. 1:40–46, 1993.
- [483] F. Gray. Pulse Code Communication, U. S. Patent 2 632 058, March 17, 1953.
- [484] J.S. Gray. *Pulmonary Ventilation and its Physiological Regulation*. Charles C Thomas, Springfield, IL, 1950.
- [485] A.E. Green, J.E. Adkins. *Large elastic deformations*. Clarendon Press, 1970.
- [486] R.A. Greenkorn. *Flow Phenomena in Porous Media*. Marcel Dekker, New York, 1983.

- [487] J.J. Grefenstette, ed. *Proceedings of the First International Conference on Genetic Algorithms*, Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ, 1985.
- [488] J.S. Griffith. *Mathematical Neurobiology*. Academic Press, 1971.
- [489] P. Grindrod. *Patterns and Waves: the Theory and Application of Reaction-Diffusion Equations*. Clarendon Press, Oxford, 1991.
- [490] C.W. Groetsch. *Inverse Problems in the Mathematical Sciences*. Vieweg, 1993.
- [491] S. Grossberg. Nonlinear neural networks: principles, mechanism, and architectures. *Neural Networks*, 1:17–61, 1988.
- [492] S. Grossberg. *Neural networks and natural intelligence*. MIT Press, Cambridge, 1988.
- [493] S.I. Grossman, J.E. Turner. *Mathematics for the Biological Sciences*. Macmillan, New York, 1974.
- [494] A. Grossman, J. Morlet. Decomposition of Hardy functions into square integrable wavelets of constant shape. *SIAM J. Math. Anal.* 15:723–736, 1984.
- [495] J. Gruska. *Quantum Computing*. McGraw Hill 1999.
- [496] J. Guckenheimer, P. Holmes. *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields*. Springer, 1983.
- [497] K. Gurney. *An Introduction to Neural Networks*. UCL Press, 1997.
- [498] W.S.C. Gurney, R.M. Nisbet. *Ecological Dynamics*. Oxford Univ. Press, 1998.
- [499] M.E. Gurtin. *An Introduction to Continuum Mechanics*. Academic Press, 1981.
- [500] A.C. Guyton. *Trattato di Fisiologia Medica*. Piccin Nuova Libreria, 1987.
- [501] A.C. Guyton, J.E. Hall. *Textbook of Medical Physiology*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1996.
- [502] D. Gusfield. Efficient methods for multiple sequence alignment with guaranteed error bounds. *Bulletin of Mathematical Biology*. 55:141–154, 1993.
- [503] D. Gusfield. *Algorithms on Strings, Trees and Sequences*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1997.
- [504] B. Gutenberg, C.F. Richter. *Seismicity of the earth*. Princeton University Press, 1954.
- [505] A. Haar. Zur Theorie der orthogonalen Funktionensysteme. *Math. Ann.* 69:331–371, 1910.
- [506] R. Haberman. *Mathematical models*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1977.
- [507] M. Haddon. *Modelling and Quantitative Methods in Fisheries*. CRC, Chapman & Hall, 2001.
- [508] M.T. Hagan, H.B. Demuth, M. Beale. *Neural Network Design*. Boston: PWS, 1996.
- [509] J.W. Haefner. *Modeling Biological Systems: Principles and Applications*. Kluwer Academic Publishers, 1996.
- [510] E. Haeckel. *Art Forms in Nature*. Dover, New York, 1974.
- [511] M. Hahn. *Hyperthermia and Cancer*. Plenum Press, New York, 1982.
- [512] P. Hajela, J.S. Yoo. Immune Network Modelling in Design Optimization. In *New Ideas in Optimization*, D. Corne, M. Dorigo, F. Glover, eds., McGraw Hill, London, 203–215, 1999.
- [513] J.B.S. Haldane. On being the right size. In *Possible Worlds*. Harper & Brothers, New York, 1928. Reproduced in J.R. Newman (1967), *The World of Mathematics*, vol. 2. Simon & Schuster, New York.
- [514] J.K. Hale, H. Koçak. *Dynamics and Bifurcations*. Springer, 1991.
- [515] T.G. Hallam, S.A. Levin. *Mathematical Ecology. An Introduction*. Springer, 1986.
- [516] J.M. Hammersley, D.C. Handscomb. *Monte-Carlo Methods*. Meuthen, London, 1964.
- [517] M. Haddon. *Modelling and Quantitative Methods in Fisheries*. Chapman & Hall/CRC, 2001
- [518] M. Hanke. *Conjugate gradient type methods for ill-posed problems*. Pitman Research Notes in Mathematics Series, Longman, 1995.
- [519] B. Hannon, M. Ruth. *Modelling Dynamic Biological Systems*. 2nd ed. Springer, 1999.
- [520] P.C. Hansen. *Rank-Deficient and Discrete Ill-Posed Problems. Numerical Aspects of Linear Inversion*. SIAM, Philadelphia, 1997.
- [521] B. Hao, ed. *Chaos*. World Scientific, 1984.
- [522] M.H. Hao, S.C. Harvey. Analyzing the normal mode dynamics of macromolecules by the component synthesis method. *Biopolymers*. 32:1935–1405, 1992.
- [523] I. Hargittai, C. Pickover. *Spiral Symmetry*. World Scientific Publishing, 1992.
- [524] P.A. Hargrave, K.P. Hoffman, U.B. Kaupp, eds. *Signal Transduction in Photoreceptor Cells*. Springer, 1992.

- [525] S.A. Harp, T. Samad. *Genetic Synthesis of neural network architecture*. In [301], Ch. 15:202–221.
- [526] J.L. Harper, B.R. Rosen, J. White. *The growth and forma of modular organisms*. The Royal Society London, London, 1986.
- [527] R.W. Hart. Theory of neural mediation of intraocular dynamics. *Bull. Math. Biophys.* 34:113–148, 1972.
- [528] E.J. Hartman, J.D. Keeler, J.M. Kowalski. Layered neural networks with Gaussian hidden units as universal approximations. *Neural Computation*, 2(2):210–215, 1990.
- [529] P.H. Harvey, M.D. Pagel. *The Comparative Method in Evolutionary Biology*. Oxford University Press, 1991.
- [530] M.P. Hassel. *The Dynamics of Antropod Predator-Prey Systems*. Princeton University Press, New Jersey, 1978.
- [531] H.M. Hastings, G. Sugihara. *Fractals. A user's Guide for the Natural Sciences*. Oxford University Press, 1993.
- [532] S.P. Hastings. The existence of progressive wave solutions to the Hodgkin-Huxley equations. *Arch. Rat. Mech. Anal.* 60:229–257, 1975.
- [533] F. Hausdorff. Dimension und äusseres Mass. *Mathematisches Annalen.* 79:157–179, 1919.
- [534] C. Hayashi. *Nonlinear Oscillations in Physical Systems*. Princeton University Press, 1985.
- [535] S. Haykin. *Neural Networks: A Comprehensive Foundation*. 2nd. ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 1999.
- [536] T. Head. Formal language theory and DNA: An analysis of the generative capacity of specific recombinant behaviors. *Bulletin of Mathematical Biology*, 49(6):737–759, 1987.
- [537] F. G. Heath. Origins of the Binary Code. *Scientific American* 227(2):76, 1972.
- [538] D.O. Hebb. *The Organization of Behaviour*. Wiley, 1949.
- [539] R. Hecht-Nielsen. *Neurocomputing*. Addison Wesley, 1990.
- [540] F. Heinmets, ed. *Concepts and Models of Biomathematics*. Marcel Dekker, New York, 1969.
- [541] H.L.F. Helmholtz. *Die Lehr von den Tonempfindungen, On the Sensations of Tone*. Longmans, 1885 (English Edition. Dover).
- [542] G. Herman. *Image Reconstruction from Projections: The Fundamentals of Computerized Tomography*. Academic Press, New York, 1980.
- [543] E. Hernandez, G. Weiss. *A First Course on Wavelets*. CRS Press, 1996.
- [544] G.Z. Hertz, G.D. Stormo. Identifying DNA and protein patterns with statistically significant alignments of multiple sequences. *Bioinformatics.* 15(7/8):563–577, 1999.
- [545] B. Hess, A. Boiteux. *Substrate control of glycolytic oscillations*. In [209].
- [546] J.J. Heyes, V.H. Baroca. Modeling of passive iris deformation during blinking and accommodation. *Bioengineering Conference ASME 2001*, BED-Vol. 50:571–572, 2001.
- [547] A.V. Hill The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. *Proc. R. Soc.*, 126:136–195, 1938.
- [548] B. Hille. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. 3rd edition Sinauer Associates, Inc., Sunderland, 2001.
- [549] J.O. Hinze. *Turbulence*. 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1975.
- [550] D.S. Hirschberg. A linear-space algorithm for computing maximal common subsequences. *Communication of the ACM.* 18:341–343, 1975.
- [551] D.M. Hirst. *A Computational Approach to Chemistry*. Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1990.
- [552] A.L. Hodgkin, W.A.H. Rushton. The electrical constants of a crustacean nerve fibre. *Proc. Roy. Soc. London B.* 133:444–479, 1946.
- [553] A.L. Hodgkin, B. Katz. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *Journal of Physiology.* 108:37–77, 1949.
- [554] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley, B. Katz. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*. *Journal of Physiology.* 116:424–448, 1952.
- [555] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley.(a) Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *Journal of Physiology.* 116:449–472, 1952.
- [556] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley.(b) The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *Journal of Physiology.* 116:473–496, 1952.
- [557] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley.(c) The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*. *Journal of Physiology.* 116:497–506, 1952.
- [558] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley.(d) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology.* 117:500–544, 1952.

- [559] A.L. Hodgkin. Chance and design in electrophysiology: an informal account of experiments on nerve carried out between 1934 and 1952. *Journal of Physiology*. 263:1–21, 1976.
- [560] J. Hofbauer, K. Sigmund. *The Theory of Evolution and Dynamical Systems*. Cambridge University Press, 1988.
- [561] J. Hofbauer & K. Sigmund. *Evolutionary games and population dynamics*. Cambridge University Press, 1998.
- [562] S.A. Hofmeyr, S. Forrest. Immunity by Design: An Artificial Immune System. *Proc. of GECCO'99*, 1289–1296, 1999.
- [563] J.H. Holland. *Adaptation in natural and artificial systems*. Ann Arbor: The University of Michigan Press, 1975; 2nd ed. The MIT Press, 1992.
- [564] B. Hölldober, E.O. Wilson. *The ants*, Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- [565] R.B. Hollstien. Artificial genetic adaptation in computer control systems. Doctoral Dissertation, University of Michigan, 1971. *Dissertation Abstracts International*, 32(3), 1510B.
- [566] M.H. Holmes, L. A. Rubenfeld. *Mathematical Modeling of the Hearing Process*. Springer, 1980.
- [567] M.H. Holmes. A mathematical model of the dynamics of the inner ear. *J. Fluid Mech.* 116:59–75, 1982.
- [568] W.R. Holmes, W.B. Levy. Insights into associative long term potentiation from computational models of NMDA receptor-mediated calcium influx and intracellular calcium concentration changes. *J. Neurophysiol.* 63:1148–1168, 1990.
- [569] M.H. Holmes. *Introduction to Perturbation Methods*. Springer-Verlag, 1995.
- [570] J.E. Hopcroft, J.D. Ullman. *Introduction to automata theory, languages and computation*. Addison-Wesley, 1979.
- [571] J.J. Hopfield. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proceedings of the National Academies of Sciences*, 79:2554–2558, 1982.
- [572] J.J. Hopfield, D.W. Tank. ‘Neural’ computation of decisions in optimization problems. *Biological Cybernetics*, 52:141–152, 1985.
- [573] A.J. Hopfinger, R.A. Pearlstein. Molecular mechanics force-field parametrization procedures. *J. Comput. Chem.* 5:486–499, 1984.
- [574] F.C. Hoppensteadt. *Mathematical Theories of Populations: Demographics, Genetics, and Epidemics*. SIAM, Philadelphia, 1975, *Mathematical Methods of Population Biology*, Cambridge University Press, New York, 1982.
- [575] F.C. Hoppensteadt. *An Introduction to the Mathematics of Neurons*. Cambridge University Press, 1986.
- [576] F.C. Hoppensteadt. *Nonlinear Oscillations in Biology*. Lectures in Applied Mathematics. American Mathematical Society, Providence, Rhode Island, 1979.
- [577] F.C. Hoppensteadt, C.S. Peskin. *Mathematics in Medicine and the Life Sciences*. Springer, 1992. *Modeling and Simulation in Medicine and the Life Sciences*. 2nd ed. 2002.
- [578] G. Hounsfield. Computed medical imaging. Nobel lecture. December 8, 1979. *J. Comput. Assisted Tomogr.* 4(5):665–674, 1980.
- [579] H.S. Horn. *The Adaptive Geometry of Trees*. Princeton University Press, 1971.
- [580] M.A. Horn, G. Simonett, G.F. Webb, eds. *Mathematical Models in Medical and Health Science*. Vanderbilt University Press, Nashville & London, 1998.
- [581] J.L. Howland, C.A. Grobe, Jr. *A Mathematical Approach to Biology*. D.C. Heath and Company, 1972.
- [582] A.J. Hudspeth. The cellular basis of hearing: the biophysics of hair cells. *Science*. 230:745–752, 1985.
- [583] A.J. Hudspeth. How the ear’s works work. *Nature*. 341:397–404, 1989.
- [584] T.H. Hughes, C. Taylor, C. Zarins. Finite element modeling of blood flow in arteries. *Comp. Meth. Appl. Mech. Eng.* 158:155–196, 1998.
- [585] J.E. Hunt, D.E. Cooke. Learning Using an Artificial Immune System. *Journal of Network and Computer Applications*, 19:189–212, 1996.
- [586] H.E. Huntley. *The Divine Proportion*. Dover, New York, 1970.
- [587] W. Hurewicz, H. Wallman. *Dimension theory*. Princeton University Press, 1941.
- [588] J.S. Huxley. *Problems of Relative Growth*. Methuen, London, 1932.
- [589] A.F. Huxley. Muscle structure and theories of contraction. *Prog. Biophys.*, 7:255–318, 1957.
- [590] A.F. Huxley. *Reflections on muscle*. Princeton University Press, 1980.

- [591] N.H.C. Hwang, N.A. Norman. *Cardiovascular Flow Dynamics and Measurements*. University Park Press, Baltimore, 1977.
- [592] P. Iannacone, M. Khokha, eds. *Fractal Geometry in Biological Systems : An Analytical Approach*. CRC Press, 1996.
- [593] J. Impagliazzo. *Deterministic Aspects of Mathematical Demography*. Springer, 1985.
- [594] L. Ingber. Simulated annealing: Practice versus theory. *J. Mathl. Comput. Modelling*, 18(11):29–57, 1993.
- [595] D. Ingram, R.F. Bloch. *Mathematical Methods in Medicine. Part I: Statistical and Analytical Techniques. Part II: Applications in Clinical Specialities*. Wiley, 1984.
- [596] A. Inselberg, R.S. Chadwick. Mathematical model of the cochlea. I: formulation and solution. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 30:149–163, 1976.
- [597] International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409:860–920, 2001.
- [598] M. Iosifescu, P. Tautu. *Stochastic Processes and Applications in Biology and Medicine. I Theory, II Models*. Springer, 1973.
- [599] C. Isenberg. *The science of soap films and soap bubbles*. Avon, U.K.: Tiero, 1978.
- [600] A. Ishiguro, Y. Watanabe, Y. Kondo. A Robot with a Decentralized Consensus-Making Mechanism Based on the Immune System. In *Proc. ISADS'97*, 231–237, 1997.
- [601] J. Ivins, J. Porril. Statistical Snakes: Active Region Models. *Proc. 5th British Machine Vision Conference*, 377–386, 1994.
- [602] J.J.B. Jack, D. Noble, R.W. Tsien. *Electric Current Flow in Excitable Cells*. Oxford University Press, Oxford, 1975.
- [603] J.A. Jacquez. *Compartmental Analysis in Biology and Medicine*. Elsevier, New York, 1975.
- [604] H.M. Jaeger, S.R. Nagek, R.P. Behringer. The Physics of Granular Materials. *Physics Today*, 32, April 1996.
- [605] M.Y. Jaffrin, C.G. Caro. *Biological Flows*. Plenum Press, 1995.
- [606] M.S. Jafri. A theoretical study of cytosolic calcium waves in *Xenopus* oocytes. *Journal of Theoretical Biology*. 172:209–216, 1995.
- [607] G.A. James, et al. Evaluation of subsurface bio-barrier formation and persistence. *Proceedings of the 10th Annual Conference on Hazardous Waste Research*. Great Plains/Rocky Mountain Hazardous Substance Research Center, 82–91, 1995.
- [608] C.A. Janeway Jr. How the Immune System recognizes Invaders. *Scientific American*, 269(3):41–47, 1993.
- [609] O. Jardetzky, A.N. Lane. Determination of the solution structure of proteins from NMR. *Physics of NMR Spectroscopy in Biology and Medicine*, B. Maraviglia, ed., North Holland, Amsterdam 267–301, 1988.
- [610] R.V. Jean. *Mathematical Approach to Pattern and Form in Plant Growth*. Wiley, 1984.
- [611] R.V. Jean. *Phyllotaxis: A Systemic Study in Plant Morphogenesis*. Cambridge University Press, 1994.
- [612] R.V. Jean, D. Barabé, eds. *Symmetry in Plants*. World Scientific Press, 1998.
- [613] C. Jeffries. *Mathematical Modeling in Ecology*. Birkhäuser, Boston, 1989.
- [614] N.K. Jerne. The Immune System. *Scientific American*, 229:52–60, 1973.
- [615] C.G. Johnson. *Migration and Dispersal of Insects by Flight*. Methuen & Co. Ltd, London, 1969.
- [616] K.L. Johnson. *Contact Mechanics*. Cambridge University Press, Cambridge, 1985.
- [617] I.M. Johnstone, B.W. Silverman. Speed emission in positron emission tomography and related inverse problems. *Ann. Statist.* 18:251–280, 1990.
- [618] D.S. Jones, B.D. Sleeman. *Differential Equations and Mathematical Biology*. Allen & Unwin, London, 1983, 2nd ed. CRC Press, 2002.
- [619] D.W. Jordan, P. Smith. *Nonlinear Ordinary Differential Equations*. 2nd ed. Oxford: Clarendon Press, 1987.
- [620] D.D. Joseph. *Fluid Dynamics of Viscoelastic Liquids*. Springer, 1990.
- [621] W. Jost. *Diffusion in Solids, Liquids, Gases*. Academic Press, New York, 1952.
- [622] G. Julia. Sur l'iteration des fonctions rationnelles. *Journal de Math. Pure et Appl.* 8:47–245, 1918.
- [623] J.H. Jun, D.W. Lee, K.B. Sim. Realization of cooperative and Swarm Behavior in Distributed Autonomous Robotic Systems Using Artificial Immune System. In *Proc. IEEE SMC'99*, 4:614–619, 1999.

- [624] H. Jürgens, H.O. Peitgen, D. Saupe. *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. Springer, 1992.
- [625] J. Jurka, M.A. Batzer. Human repetitive elements. In *Encyclopedia of Molecular Biology and Molecular Medicine*. R.A. Meyers, ed. 3:240–246 Weinheim, Germany, 1996.
- [626] J.A. Kaandorp. *Fractal Modelling. Growth and Form in Biology*. Springer Verlag, 1994.
- [627] G. Kaiser. *A Friendly Guide to Wavelets*. Birkhäuser, 1994.
- [628] A.C. Kak, M. Slaney. *Principles of Computerized Tomography Imaging*. IEEE Press, Los Alamidas, Calif., 1987.
- [629] W.A. Kalender. Quo vadis CT? CT in the year 2000. *Electromedica*. 61:30–39, 1993.
- [630] M.H. Kalos, P.A. Whitlock. *Monte Carlo Methods*. Wiley, 1986.
- [631] M.I. Kamien, N.L. Schwartz. *Dynamic Optimization: The Calculus of Variations and Optimal Control in Economics and Management*. North-Holland, New York, 1981.
- [632] A. Kamiha, T. Togawa. Optimal branching of the vascular tree. (Minimum volume theory). *Bull. Math. Biophysics*. 34:431–438, 1972.
- [633] J.N. Kapur. *Mathematical Modeling*. Wiley, 1988.
- [634] L. Kari. DNA computing: arrival of biological mathematics. *The Mathematical Intelligencer*, 19(2):9–22, 1997.
- [635] S. Karlin, S.F. Altschul. Methods for assessing the statistical significance of molecular sequence features by using general scoring schemes. *Proceedings of the National Academy of Science USA*. 87(6):2264–2268, 1990.
- [636] M. Kass, A. Witkin, D. Terzopoulos. Snakes: Active contour models. *International Journal of Computer Vision*. 1:321–331, 1988.
- [637] H. Kawai, T. Kikuchi, Y. Okamoto. A prediction of tertiary structures of peptide by the Monte Carlo simulated annealing method. *Protein Eng.*, 3:85–94, 1989.
- [638] J.P. Keener, J. Sneyd. *Mathematical Physiology*. Springer-Verlag New York Berlin Heidelberg, 1998.
- [639] J.P. Keener. A geometrical theory for spiral waves in excitable media. *SIAM Journal on Applied Mathematics*. 46:1039–1056, 1986.
- [640] J.P. Keener. An eikonal-curvature equation for action potential propagation in myocardium. *Journal of Mathematical Biology*. 29:629–651, 1991.
- [641] N. Keyfitz, W. Flieger. *Population: Facts and Methods of Demography*. Freeman, 1974.
- [642] E.F. Keller, L.A. Segel. Models for chemotaxis. *Journal of Theoretical Biology*, 30:225–234, 1971.
- [643] J.P. Kernevez. *Enzyme Mathematics*. North-Holland, 1980.
- [644] M.C.K. Khoo. *Physiological Control Systems. Analysis, Simulation, and Estimation*. IEEE Press, 2000.
- [645] B.B. Kimia, A.R. Tannenbaum, S.W. Zucker. Shapes, shocks, and deformations I: The components of two-dimensional shape and the reaction-diffusion space. *Int. J. Computer Vision*, 189–224, 1995.
- [646] M. Kimmel, D.E. Axelrod. *Branching Processes in Biology*. Springer Verlag, 2002.
- [647] S.E. Kingsland. *Modeling Nature*. The University of Chicago Press, 2nd ed., 1995.
- [648] J.H. Kinney, N.E. Lane, D.L. Haupt. In vivo three-dimensional microscopy of trabecular bone. *J. Bone Miner. Res.* 10:264–270, 1995.
- [649] S. Kirkpatrick, C.D. Gelatt, Jr., M.P. Vecchi. Optimization by simulated annealing. *Science*, 220(4598):671–680, 1983.
- [650] M. Kleiber. *The Fire of Life. An Introduction of Animal Energetics*. Wiley, 1961.
- [651] P.E. Kloeden, E. Platen. *Numerical Solution of Stochastic Differential Equations*. Springer, Berlin, 1992.
- [652] P.E. Kloeden, E. Platen, H. Schurz. *Numerical Solution of SDE through Computer Experiments*. Springer, Berlin, 2nd ed. 1997.
- [653] B.W. Knight. The Horseshoe Crab Eye: A little nervous system that is solvable. In *Some mathematical questions in Biology*. American Mathematical Society 4:113–144, 1973.
- [654] H. Knolle. *Cell Kinetic Modelling and the Chemotherapy of Cancer*. Springer, 1988.
- [655] D.E. Knuth. *The art of computer programming*. Vol. 1. Addison Wesley, 1968.
- [656] H. von Koch. Une méthode géométrique élémentaire pour l'étude de certaines questions de la théorie des courbes planes. *Acta Mathematica*, 30:145–174, 1906 ('Koch snowflake', una curva continua ovunque non differenziabile, che è diventata un esempio standard nello studio dei frattali).
- [657] C. Koch, V. Torre, T. Poggio. Computations in the vertebrate retina: motion discrimination gain enhancement and differentiation. *Trends Neurosci.* 9(5):204–211, 1986.

- [658] C. Koch, I. Segev, eds. *Methods in Neuronal Modeling: From Synapses to Networks*. MIT Press, Cambridge, MA, 1989, *Methods in neuronal modeling*, 1998.
- [659] C. Koch. *Biophysics of computation: Information processing in single neurons*. Oxford University Press, 1999.
- [660] T. Kohonen. Self-organized formation of topologically correct feature maps. *Biological Cybernetics*, 43:59–69, 1982.
- [661] T. Kohonen. *Self-Organization and Associative Memory*. Springer Verlag, 1984, reprinted in 1988.
- [662] A. Kolmogorov, I. Petrovsky, N. Piskounov. Study of the diffusion equation with growth of the quantity of matter and its application to a biological problem. 1937. Chapter 7, *Applicable Mathematics of Non-Physical Phenomena*, (Eds. F. Oliveira-Pinto and B.W. Conolly), 169–184, Ellis Horwood, Chichester, 1982.
- [663] S.A.L.M. Kooijman. *Dynamic Energy and Mass Budgets in Biological Systems*, 2nd ed. Cambridge University Press, 2000.
- [664] B. Kosko. *Neural Networks and Fuzzy Systems: A Dynamical Systems Approach to Machine Intelligence*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1992.
- [665] M. Kot. *Elements of Mathematical Ecology*. Cambridge University Press, 2001.
- [666] E. Koushanpour, K.W. *Renal Physiology: Principles, Structure, and Function*. 2nd ed. Springer, 1986.
- [667] J.R. Koza, *Genetic Programming: On the Programming of Computers by Means of Natural Selection*. Cambridge, MA: The MIT Press, 1992.
- [668] H.I. Krausz, K.I. Naka. Spatiotemporal testing and modeling of catfish retinal neurons. *Biophysical Journal*. 29:13–36, 1980.
- [669] H.A. Krebs, H.L. Kornberg. *Energy Transformations in Living Matter*. Springer Verlag, 1957.
- [670] J.R. Krebs, N.B. Davies. *Behavioural Ecology*. Blackwell, Oxford, 1984.
- [671] R. Kress. *Linear Integral Equations*. Springer Verlag, 1989.
- [672] E. Krestel, ed. *Imaging Systems for Medical Diagnosis*. Siemens Aktiengesellschaft, Berlin and Munich, 1990.
- [673] K. KrishnaKumar, J. Neidhoefer. Immunized Adaptive Critics for an Autonomous Aircraft Control Application. In [296].
- [674] D.T. Krohne. *General Ecology*. Wadsworth Publishing Company, New York, 1998.
- [675] B. Kröse, P. van der Smagt. *An Introduction to Neural Networks*. The University of Amsterdam, 1996.
- [676] Y. Kuang. *Delay differential equations with applications in population dynamics*. Academic Press, 1993.
- [677] S.W. Kuffler, J.G. Nicholls, R. Martin. *From Neuron to Brain*. Sinauer Associates, Sunderland, MA, 1984.
- [678] P.K. Kundu. *Fluid Mechanics*. Academic Press, 1990.
- [679] P.J.M. van Laarhoven, E.H.L. Aarts. *Simulated Annealing: Theory and Applications*. D. Reidel, Dordrecht, The Netherlands, 1987.
- [680] M. LaBarbera, S. Vogel. The design of fluid transport systems in organisms. *Am. Sci.*, 70:54–60, 1982.
- [681] D. Lack. *Ecological Adaptations for Breeding in Birds*. Methuen, London, 1968.
- [682] H.M. Lacker, C.S. Peskin. A mathematical method for unique determination of cross bridge properties from steady-state mechanical and energetic experiments on macroscopic muscle. *Lectures on Mathematics in the Life Sciences*. 16:121–153, 1986.
- [683] O. Ladyzhenskaya. *The Mathematical Theory of Viscous Incompressible Flows*, 2nd ed. Gordon and Breach, 1969.
- [684] H. Lamb. *Hydrodynamics*. Dover Publications, 6th ed. 1945.
- [685] E.S. Lander, M.S. Waterman. *Calculating the Secrets of Life: Applications of the Mathematical Sciences in Molecular Biology*. Washington D.C.: National Academy Press, 1995.
- [686] M.S. Landy, J.A. Movshon, eds. *Computational Models of Visual Processing*. The MIT Press, Cambridge, MA, 1991.
- [687] L.F. Landweber. RNA Based Computing: some examples from RNA catalysis and RNA editing. DIMACS Technical Report 97–83, Dec. 1997.
- [688] L. Landweber, E. Winfree, eds. *Evolution as Computation*. Springer Verlag, March 2000.
- [689] K. Lange. *Mathematical and Statistical Methods for Genetic Analysis*. Springer Verlag, 2002.
- [690] H.L. Langhaar. *Dimension Analysis and Theory of Models*. John Wiley, 1987.
- [691] R.G. Larson. *Constitutive Equations for Polymer Melts and Solutions*. Boston:Butterworth, 1988.

- [692] J.P. LaSalle, S. Lefschetz. *Stability by Liapunov's Direct Method with Applications*. Academic Press, 1961.
- [693] M.M. Lavrent'yev. *Some improperly posed problems of mathematical physics*. Prentice Hall, 1967.
- [694] M.M. Lavrent'yev, S.M. Zerkal, O.E. Trofimov. *Computer Modelling in Tomography and Ill-Posed Problems*. VSP, The Netherlands, 2001.
- [695] H. Lauwerier. *Fractals: Endlessly Repeated Geometrical Figures*. Princeton University Press, 1991.
- [696] C.E. Lawrence, et al. Detecting subtle sequence signals: a Gibbs sampling strategy for multiple alignment. *Science*. 262:208–214, 1993.
- [697] E.L. Lawler, J.K. Lenstra, A.H.G. Rinnooy-Kan, D.B. Shmoys, eds. *The Travelling Salesman Problem*, Wiley, 1985.
- [698] P.D. Lax. The flowering of applied mathematics in America. *SIAM Review*, 31(4):533–541, 1989.
- [699] H.E. Layton. Concentrating urine in the inner medula of the kidney. *Comments. Theor. Biol.* 1:179–196, 1989.
- [700] H.E. Layton, E.B. Pitman, M.A. Knepper. A dynamic numerical method for models of the urine concentrating mechanism. *SIAM Journal on Applied Mathematics*. 55:1390–1418, 1995.
- [701] J. Lechleiter, S. Girard, E. Peralta, D. Clapham. Spiral calcium wave propagation and annihilation in *Xenopus laevis* oocytes. *Science*. 252:123–126, 1991.
- [702] D.W. Lee, H.B. Jun, K.B. Sim. Artificial Immune System for Realization of Cooperative Strategies and Group Behavior in Collective Autonomous Mobile Robots. In *Proc. of the AROB'99 (International Symposium on Artificial Life and Robotics)*, 232-235, 1999.
- [703] E.B. Lee, L. Markus. *Foundations of Optimal Control Theory*. Wiley, 1968.
- [704] S.M. Le Grand, K.M. Merz. The application of the genetic algorithm to the minimization of potential energy functions. *The Journal of Global Optimization*. 3:49–66, 1993.
- [705] C.M. Lemer, M.J. Rooman, S.J. Wodak. Protein structure prediction by threading methods: evaluation of current techniques. *Proteins: Struct. Funct. Gen.* 23:337–355, 1995.
- [706] R. LeNormand. Flow through porous media: Limits of fractal patterns. In [396], 159–167.
- [707] C.T. Leondes, ed. *Computational Methods in Biophysics, Biomaterials, Biotechnology and Medical Systems: Algorithm Development, Mathematical Analysis, and Diagnostics*. Kluwer Academic Publishers, 2002.
- [708] M. Lesieur. *Turbulence in Fluids*. Kluwer Academic Publ. 1990.
- [709] M.B. Lesser, D.A. Berkley. Fluid mechanics of the cochlea. Part1. *J. Fluid Mech.* 51:497–512, 1972.
- [710] V.G. Levich. *Physiochemical Hydrodynamics*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1962.
- [711] S.A. Levin, L.A. Segel. Pattern generation in space and aspect. *SIAM Rev.* 27:45–67, 1985.
- [712] S.A. Levin, ed. *Frontiers in Mathematical Biology*. Springer-Verlag, Lecture Notes in Biomathematics, 100, 1994.
- [713] D.S. Levine. *Introduction to neural and cognitive modeling*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, New Jersey, 1991.
- [714] R. Levins. *Evolution in Changing Environments*. Princeton University Press, 1968.
- [715] Levitan, Kaczmarek. *The Neuron: Cell and Molecular Biology*. Oxford University Press, 1991
- [716] M. Levitt, C. Sander, P.S. Stern. Protein normal-mode dynamics: trypsin inhibitor, crambin, ribonuclease and lysozyme. *J. Mol. Biol.* 181:423–447, 1985.
- [717] R.M. Levy, et al. Molecular dynamics of myoglobin at 298°K. *Biophys. J.* 48:509–518, 1985.
- [718] S. Levy. *Artificial life: the quest for a new creation*. Jonathan Cape, London, 1992.
- [719] B. Lewin. *Genes VI*. Oxford University Press, 1997.
- [720] D. Lewis. *Quantitative Methods in Psychology*. University of Iowa Press, Iowa City, Iowa, 1966.
- [721] F. Leymarie, M.D. Levine. Tracking deformable objects in the plane using an active contour model. *IEEE Trans. on Pattern Anal. Machine Intell.*, 15(6):617-634, 1993.
- [722] L. Leyton. *Fluid Behavior in Biological Systems*. Clarendon Press, New York, 1975.
- [723] Y. Li, F. Santosa. A Computational Algorithm for Minimizing Total variation in Image Restoration. *IEEE Trans. on Image Processing*. 5(6), 1996.
- [724] E.N. Lightfoot. *Transport Phenomena and Living Systems*. Wiley, 1974.

- [725] J. Lighthill. *Mathematical Biofluidynamics*. SIAM Publication, Philadelphia, 1975.
- [726] C.C. Lin, L.A. Segel. *Mathematics Applied to Deterministic Problems in the Natural Sciences*. Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 1974.
- [727] A. Lindenmayer. Mathematical models for cellular interactions in development. *J. Theor. Biol.* 18:280–299, 1968.
- [728] M. Linial, N. Linial. Letters to Science. *Science*, 268:481, 1995.
- [729] C.T. Liu, ed. *Shape-Memory Materials and Phenomena: Fundamental Aspects and Applications*. Pittsburgh, Pa.: Materials Research Society, 1992.
- [730] R.J. Lipton. DNA Solution of Hard Combinatorial Problems. *Science*, 268:542–548, 1995.
- [731] R.R. Llinas. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*. 242:1654–1664, 1988.
- [732] B.F. Logan, L.A. Shepp. Optimal reconstruction of a function from its projections. *Duke Math. J.* 42:645–659, 1975.
- [733] A. Longtin, J.G. Milton. Modelling autonomous oscillations in the human pupil light reflex using non-linear delay-differential equations. *Bulletin of Mathematical Biology*, 51(5):605–624, 1989.
- [734] E.A. Lord, C.B. Wilson. *The mathematical description of shape and forms*. Ellis Horwood, New York, 1984.
- [735] E.N. Lorenz. Determinist nonperiodic flow. *J. Atmos. Sci.* 26:636–646, 1963.
- [736] A.J. Lotka. Contribution to the theory of periodic reactions. *J. Phys. Chem.*, 14:271–274, 1910.
- [737] A.J. Lotka. *Elements of Physical Biology*, Williams and Wilkis, 1925 (reprinted 1956, *Elements of Mathematica Biology*, Dover).
- [738] E. Louis, L.M. Sander, P. Meakin, J.M. Garcia-Ruiz. eds. *Growth patterns in Physical sciences and biology*. Plenum Press, New York 1993.
- [739] J.E. Lovelock. *GAIA: The Practical Science of Planetary Medecine*. London: GAIA Books Limited, 1991.
- [740] F. Luccio. *La struttura degli algoritmi*. Boringhieri, 1982.
- [741] D.G. Luenberger. *Optimization by Vector Space Methods*. Wiley, 1969.
- [742] M. Luskin. On the classification of some model equations for viscoelasticity. *J. NonNewtonian Fluid Mech.* 16:3–11, 1984.
- [743] F. Lyall, A.J. EL Haj, eds. *Biomechanics and Cells*. Cambridge University Press, 1994.
- [744] R.H. MacArthur. *Geographical Ecology: Patterns in the Distribution of Species*. Harper and Row, New York, 1972.
- [745] A.D. MacCall. *Dynamics Geography of Marine Fish Populations*. University of Washington Press, Seattle, 1990.
- [746] N. MacDonald. *Time Lags in Biological Models*. Lecture Notes in Biomathematics, Vol. 27, Springer, 1989.
- [747] J. Macevicz, G.F. Oster. Modelling social insect population II: Optimal reproductive strategies in annual eusocial insect colonies. *Behavioral Ecol. Sociobiol.*, 1:265–282, 1976.
- [748] R.J. MacGregor. *Neural and Brain Modelling*. Academic Press, 1987.
- [749] A.D. MacKerell, B. Brooks, C.L. Brooks, L. Nilsson, B. Roux, Y. Won, M. Karplus. CHARMM: The Energy Function and Its Parameterization with an Overview of the Program, in *The Encyclopedia of Computational Chemistry*, 1:271-277, P.R. Schleyer et al., eds. Wiley, 1998.
- [750] J. Macki, A. Strauss. *Introduction to Optimal Control Theory*. Springer Verlag, New York, 1982.
- [751] *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, An International Journal of Basic Research and Clinical Applications. Elsevier.
- [752] V. Mahajan, R.A. Peterson. *Models for Innovation Diffusion*. Sage Publications, Beverly Hills, California, 1985.
- [753] A.D. Maidment, R. Fahrig, M.J. Yaffe. Dynamic range requirements in digital mammography. *Med. Phys.* 20:1621–1633, 1933.
- [754] J. Mainard Smith. The spatial and temporal organization of cells. *Mathematics and Computer Science in Biology and Medicine*. M.R.C., HMSO, 247–254, 1965.
- [755] P.K. Maini, H.G. Othmer, eds. *Mathematical Models for Biological Pattern Formation*. Springer-Verlag, 2000.
- [756] C.C. Maley. DNA Computation: Theory, Practice, and Prospects. *Evolutionary Computation*, 6(3):201–229, 1998.

- [757] R. Malladi, J.A. Sethian, B.C. Vemuri. Shape modeling with front propagation: A level set approach. *IEEE Trans. on Pattern Anal. Machine Intell.*, 17(2):158-175, 1995.
- [758] S. Mallat. Multiresolution approximation and wavelet orthonormal bases of $L^2(\mathbb{R})$. *Trans. Amer. Math. Soc.* 315:69–87, 1989.
- [759] S. Mallat. *A Wavelet tour of signal processing*. Academic Press, 1998.
- [760] B.B. Mandelbrot. *Les objets fractals: forme, hasard et dimension*. Flammarion, Paris, 1975. (viene introdotto il termine *fractal*).
- [761] B.B. Mandelbrot. *Fractals: Form, chance and dimension*. Freeman, San Francisco, 1977.
- [762] B.B. Mandelbrot. *The fractal geometry of nature*. Freeman, San Francisco, 1983.
- [763] M. Mangel. *Decision and Control in Uncertain Resource Systems*. Academic Press, New York, 1985.
- [764] V. Maniezzo, A. Carbonaro. An ANTS heuristic for the frequency assignment problem. *Future Generation Comput. Syst. J.*, 16:927–935, 2000.
- [765] J.R. Maple, et al. Derivation of class II Force Fields. Methodology and Quantum Force Field for the Alkyl Functional Group and Alkane Molecules. *J. Comput. Chem.* 15:162–182, 1994.
- [766] *Mapping Our Genes - The Genome Projects: How Big, How Fast?* OTA-BA-373, Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, April 1988.
- [767] C.D. Maranas, C.A. Floudas. A deterministic global optimization approach for molecular structure determination. *J. Chem. Phys.* 100:1247–1261, 1994.
- [768] G.I. Marchuk. *Mathematical Models in Immunology*. Optimization Software Inc., New York, 1983.
- [769] L. Margulis, R. Fester. *Symbiosis as a Source of Evolutionary Innovation: Speciation and Morphogenesis*. MIT Press, 1991.
- [770] F.G. Martin, C.C. Cockerham. High speed selection studies. In O. Kempthorne (ed.), *Biometrical genetics* (pp. 35–45). Pergamon Press, 1960.
- [771] B.R. Martin. *Metabolic Regulation. A Molecular Approach*. Blackwell Scientific Publications, 1987.
- [772] W.N. Martin, W. Spears. *Foundations of Genetic Algorithms 6 (FOGA 6)*. Morgan Kaufmann Publishers, 2001.
- [773] R. Martin, K.L. Teo. *Optimal Control of Drug Administration in Cancer Chemotherapy*. World Scientific, New Jersey, 1994.
- [774] Mathematics and Biology: The Interface. Challenges and opportunities. [link](#) 21.
- [775] *Mathematical Research in Material Science. Opportunities and Perspectives*. National Academy Press, Washington, D.C., 1993.
- [776] *Mathematics and Physics of Emerging Biomedical Imaging*. National Academy Press, Washington, D.C., 1996.
- [777] J. Mazumdar. *An Introduction to Mathematical Physiology and Biology*. Cambridge University Press, 1989.
- [778] J. Maynard Smith. *Mathematical Ideas in Biology*. Cambridge University Press, 1968.
- [779] J. Maynard Smith. *Evolution and the Theory of Games*. Cambridge University Press, 1982.
- [780] R.E. McAllister, D. Noble, R.W. Tsien. Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. *Journal of Physiology*. 251:1–59, 1975.
- [781] J.A. McCammon, S.C. Harvey. *Dynamics of Proteins and Nucleic Acids*. Cambridge University Press, 1987.
- [782] J.L. McCauley. *Chaos, dynamics, and fractals: An algorithmic approach to deterministic chaos*. Cambridge University Press, 1993.
- [783] W.S. McCulloch, W. Pitt. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bull. math. Biophys.*, 5:115–133, 1943.
- [784] D.A. McDonald. *Blood Flow in Arteries*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1974.
- [785] G.R. McGhee, Jr. *Theoretical Morphology: The Concept and Its Applications*. Columbia University Press, 1998.
- [786] T. McInerney and D. Terzopoulos. A dynamic finite element surface model for segmentation and tracking in multidimensional medical images with application to cardiac 4D image analysis. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 19(1):69-83, 1995.
- [787] T. McInerney, D. Terzopoulos. Deformable models in medical image analysis: a survey. *Medical Image Analysis*, 1(2):91–108, 1966.
- [788] J.E.A. McIntosh, R.P. McIntosh. *Mathematical Modelling and Computers in Endocrinology*. Springer, 1980.
- [789] D.M. McQueen, C.S. Peskin. Computer-assisted design of pivoting-disc prosthetic mitral valves. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 86:126–135, 1983.

- [790] D.M. McQueen, C.S. Peskin. Computer-assisted design of butterfly bileaflet valves for the mitral position. *Scandinavian Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery*. 19:139–148, 1985.
- [791] D. M. McQueen, C.S. Peskin, E.L. Yellin. Fluid dynamics of the mitral valve: physiological aspects of a mathematical model. *American journal of physiology*. 242:H1095–H1110, 1982.
- [792] D. M. McQueen, C.S. Peskin. A three-dimensional computer model of the human heart for studying cardiac fluid dynamics. *Computer Graphics*, 34:56, 2000.
- [793] P. Meakin. A new model for biological pattern formation. *J. Theor. Biol.* 118:101–113, 1986.
- [794] H. Meinhardt. *Models of Biological Pattern Formation*. Academic Press, 1982.
- [795] H. Meinhardt. *The algorithmic beauty of sea shells*. Springer, 1995.
- [796] C. Merchant. *Key Concepts in Critical Theory: Ecology*. Humanities Press, 1994.
- [797] J.P. Mesirov, K. Schulten, D.W. Summers. eds. *Mathematical Approaches to Biomolecular Structure and Dynamics*. Springer, 1996.
- [798] M. Mesterton-Gibbons. *An Introduction to Game-theoretic Modelling*. Addison-Wesley, Redwood City, 1992.
- [799] J.A. Metz, O. Diekmann, eds. *The dynamics of physiologically structured populations*. Lecture notes in Biomathematics 68, Springer, 1986.
- [800] Y. Meyer. *Ondelettes et Operateurs I: Ondelettes*. Herman, 1990.
- [801] Y. Meyer. *Wavelets, Vibrations and Scalings*. CRM Monograph Series. Vol. 9 Amer. Math. Soc., Providence, RI, 1998.
- [802] W.J. Meyer. *Concepts of Mathematical Modeling*. McGraw-Hill, 1984.
- [803] P.G. Mezey. *Potential Energy Hypersurfaces*. Elsevier, Amsterdam, 1987.
- [804] Z. Michalewicz. *Genetic Algorithms + Data Structures = Evolution Programs*. Springer-Verlag, Berlin, 3rd. revised and extended edition, 1999.
- [805] Z. Michalewicz. Evolutionary Computation. *Control and Cybernetics*, 26(3):307–338, 1998.
- [806] H.T. Milhorn. *The Application of Control Theory to Physiological Systems*. Saunders, Philadelphia, 1966.
- [807] W. Miller, E.W. Myers. Sequence comparison with concave weighting functions. *Bulletin of Mathematical Biology*. 50(2):97–120, 1988.
- [808] J.G. Milton, J. Foss. Oscillations and multistability in delayed feedback control. In [866]. 179–198, 1997.
- [809] J.G. Milton. Epilepsy and the multistable nervous system. In: *Self-organized Biological Dynamics and Control by External Stimuli*, J. Walczuk, ed. Cambridge University Press, Cambridge, 1999.
- [810] M. Minsky, S. Papert. *Perceptrons: An Introduction to Computational Geometry*. The MIT Press, 1969.
- [811] M. Mitchell. *An Introduction to Genetic Algorithms*. MIT Press, 1996.
- [812] J. Mockus. *Bayesian Approach to Global Optimization*. Kluwer, Dordrecht, 1989.
- [813] J. Monod, J.P. Changeux, F. Jacob. Allosteric proteins and cellular control systems. *J. Mol. Biol.* 6:306–329, 1963.
- [814] J.M. Morel, S. Solimini. *Variational Methods in Image Segmentation*. Birkhauser, Boston, 1994.
- [815] D.R. Morse, J.H. Lawton, M.M. Dodson, M.H. Williamson. Fractal dimension of vegetation and the distribution on arthropod body lengths. *Nature*, 314:731–733, 1985.
- [816] R. Morrill, G.L. Gaile, G.I. Thrall. *Spatial Diffusion*. Sage Publications, Newbury Park, California, 1988.
- [817] T. Morris. X-ray contrast media: Where are we now, and where are we going?. *Radiology* 188:11-16, 1993.
- [818] K.W. Morton. *Numerical Solution of Convection-Diffusion Problems*. Vol.12 *Applied Mathematics and Mathematical Computation*. Chapman and Hall, 1996.
- [819] E. Mosekilde, O.G. Mouritsen, eds. *Modelling the dynamics of Biological Systems. Nonlinear Phenomenon and Pattern Formation*. Springer, 1995.
- [820] R. Moss, A. Watson, J. Ollason. *Animal Population Dynamics*. Chapman and Hall, London, 1982.
- [821] A.E. Mourant, A.C. Kopec, K. Domaniewicz-Sobczak. *The distribution of blood groups and other polymorphisms*. 2nd. ed., Oxford University Press, New York, 1976.
- [822] C. Müller. *Modelling Soil Biosphere Interactions*. CABI Publishing, 1999.
- [823] C.D. Murray. The physiological principle of minimum work. I. The vascular system and the cost of blood volume. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 12:207–214, 1926.

- [824] J.D. Murray. *Mathematical Biology*. Springer, 1989, 2nd ed. 1993.
- [825] J.D. Murray. *Mathematical Biology I - an Introduction. Mathematical Biology II - Spatial Models and Biomedical Applications*. Springer Verlag, 2002.
- [826] E.W. Myers, W. Miller. Optimal alignments in linear space. *CABIOS* 4:11-17, 1988.
- [827] J. Nagumo, S. Arimoto, S. Yoshizawa. An active pulse transmission line simulating *1214-nerve axons*, *Proc. IRL*, 50:2061-2070, 1960.
- [828] National Research Council. *Mathematical Opportunity in Nonlinear Optics*. National Academy Press, Washington, D.C., 1992.
- [829] National Research Council. *Mathematical Challenges from Theoretical/Computational Chemistry*. National Academy Press, Washington, D.C., 1995. (disponibile via WWW: <http://www.nas.edu>)
- [830] F. Natterer. *The Mathematics of Computerized Tomography*. Wiley, 1986.
- [831] F. Natterer. Determination of tissue attenuation in emission tomography of optically dense media. *Inverse Problems*. 9:731-736, 1993.
- [832] F. Natterer. Numerical Methods in Tomography. *Acta Numerica*. 1-35, 1999.
- [833] A. Neumaier. Molecular modeling of proteins and mathematical prediction of protein structure. *SIAM Rev.* 39:407-460, 1997.
- [834] *Neural Networks*. Official Journal of the International Neural Networks Society. Pergamon Press.
- [835] *Neural Network Toolbox User's Guide*, for Use with Matlab, H. Demuth, M. Beale. The MathWorks, Inc. 2000.
- [836] D.G. Nicholls, S.J. Ferguson. *Bioenergetics*. Academic Press, 1992.
- [837] A. Nicholls, B. Honig. A rapide finite difference algorithm, utilizing successive overrelaxation to solve the Poisson-Boltzmann equation. *J. Comput. Chem.* 12:435-445, 1991.
- [838] J.G. Nicholls, A.R. Martin, B.G. Wallace. *From Neuron to Brain*. Sinauer Associates, Inc. Sunderland, MA, 1992.
- [839] G. Nicolis, J. Portnow. Chemical oscillations. *Chem. Rev.*, 73:365-384, 1973.
- [840] G. Nicolis, I. Prigogine. *Self-Organization in Non-Equilibrium Systems*. Wiley, 1977.
- [841] K. Nielsen, P.G. Sorensen, F. Hynne. Chaos in glycolysis. *Journal of Theoretical Biology*. 186:303-306, 1997.
- [842] K.J. Niklas. *Plant Allometry: The Scaling of Form and Process*. University of Chicago Press, 1994.
- [843] R.M. Nisbet, W.S.C. Gurney. *Modelling Fluctuating Populations*. Wiley, 1982.
- [844] R. Nobili, F. Mammano, J. Ashmore. How well do we understand the cochlea? *Trends Neurosci.* 21:159-167, 1998.
- [845] D. Noble. A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fiber action and pacemaker potential. *Journal of Physiology*. 160:317-352, 1962.
- [846] T.F. Nonnenmacher, G.A. Losa, E.R. Weibel. *Fractals in Biology and Medicine*. Vol. I, Birkhäuser, 1994.
- [847] T.F. Nonnenmacher, G.A. Losa, E.R. Weibel. *Fractals in Biology and Medicine*. Vol. II, Birkhäuser, 1998.
- [848] A. Noodergraaf. *Circulatory System Dynamics*. Academic Press, 1978.
- [849] M. Nordin, V.H. Frankel. *Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System*. 2nd ed. Lea & Febiger, 1989.
- [850] L. Nottale. *Fractal Space-Time and Microphysics, Towards a Theory of Scale Relativity*. World Scientific, 1993.
- [851] M.M. Novak, ed. *Fractals in the Natural and Applied Sciences* North Holland, Amsterdam 1994.
- [852] M. Nowak. *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology*. Oxford University Press, 2000.
- [853] G. Nürnberger. *Approximation by Spline Functions*. Springer-Verlag, New York, 1989.
- [854] H.J. Nussbaumer. *Fast Fourier Transform and Convolution Algorithms*. Springer-Verlag, 1981.
- [855] G.M. Odell. Qualitative Theory of systems of ordinary differential equations, including phase plane analysis and the use of the Hopf bifurcation theorem. in [1007], 649-727.
- [856] E.P. Odum. *Fundamentals of Ecology*. Saunders, 1971.
- [857] R.T. Ogden. *Essential Wavelets for Statistical Applications and Data Analysis*. Birkhäuser, 1997.
- [858] T. Ohta, M. Mimura, R. Kobayashi. Higher dimensional localized patterns in excitable media. *Physica D.* 34:115-144, 1989.
- [859] A. Okabe, B. Boots, K. Sugihara, S.N. Chiu. *Spatial Tessellations: Concepts and Applications of Voronoi Diagrams*, 2nd ed. Wiley, 2000.

- [860] T. Okamoto, Y. Ishida. Multiagent Approach Against Computer Virus: An Immunity-Based System. In *Proc. of the AROB'99*. 69–72, 1999.
- [861] A. Okubo. *Diffusion and Ecological Problems: Mathematical Models*. Springer, 1980.
- [862] A. Okubo, S.A. Levin. *Diffusion and Ecological Problems - Modern Perspectives*. Springer Verlag, 2002.
- [863] J.T. Ootsuki, T. Sekiguchi. Application of the Immune System Network Concept to Sequential Control. In *Proc. IEEE SMC'99*, 3:869–874, 1999.
- [864] R.C. O'Reilly, Y. Munakata. *Computational Explorations in Cognitive Neuroscience. Understanding the Mind by Simulating the Brain*. The MIT Press, Cambridge, MA, 2000.
- [865] H.G. Othmer, P.K. Maini, J.D. Murray, eds. *Experimental and Theoretical Advances in Biological pattern Formation*. Plenum Press, 1993.
- [866] H.G. Othmer, F.R. Adler, M.A. Lewis, J.C. Dallon, eds. *Case Studies in Mathematical Modeling. Ecology, Physiology and Cell Biology*. Prentice Hall, 1997.
- [867] J. Ottesen, M. Danielsen. *Mathematical Modelling in Medicine*. IOS Press, 1999.
- [868] L. Pacioli. *De divina proportione*. Mondadori 1956 (illustrazioni di Leonardo da Vinci).
- [869] S.K. Pal, P.P. Wang. *Genetic Algorithms for Pattern Recognition*. CRC Press, 1996.
- [870] J. Palacios. *Dimensional analysis*. Macmillan, New York, 1964.
- [871] A.V. Panfilov, A.V. Holden, eds. *Computational Biology of the Heart*. Wiley, 1997.
- [872] P.M. Pardalos, M.G.C. Resende, eds. *Handbook of applied optimization*. Oxford University Press, New York, 2002.
- [873] P.M. Pardalos, D. Shalloway, G. Xue, eds. Optimization methods for computing global minima of nonconvex potential energy functions. *J. Global Optim.* 4:117–133, 1994.
- [874] V. Pareto. *Cours d'Economie Politique*. Rouge, Lausanne, 1896.
- [875] B.H. Park, R.A. Good. *Principi di IMMUNO-BIOLOGIA MODERNA. Generale e clinica*. Piccin Editore, 1977.
- [876] N.H. Pavel, ed. *Optimal Control of differential equations*. Marcel Dekker, Inc., 2001.
- [877] T. Pavlidis. *Biological Oscillators: Their Mathematical Analysis*. Academic Press, New York, 1973.
- [878] G. Peano. Sur une courbe, qui remplit toute une aire plane. *Math. Ann.* 36:157–160, 1890.
- [879] D. Peak, M. Frame. *Chaos Under Control: The Art and Science of Complexity*. W.H. Freeman and Company, 1994.
- [880] T.J. Pedley. *Scale Effects in Animal Locomotion*. Academic Press, 1977.
- [881] T.J. Pedley. *The Fluid Mechanics of Large Blood Vessels*. Cambridge University Press, 1980.
- [882] H.O. Peitgen, P.H. Richter. *The Beauty of Fractals*. Springer, 1986.
- [883] H.O. Peitgen, D. Saupe. *The Science of Fractal Images*. Springer, 1988.
- [884] P. Pelce, ed. *Dynamics of Curved Fronts*. Academic Press, 1988.
- [885] C.J. Pennycuick. *Bird Flight Performance. A practical Calculation Manual*. Oxford Science Publications, 1989.
- [886] D.B. Percival, A.T. Walden. *Wavelets Methods for Time Series Analysis*. Cambridge University Press, Cambridge UK, 2000.
- [887] J. Percus. *Mathematics of Genome Analysis*. Cambridge University Press, 2002.
- [888] A.S. Perelson, M. Mirmirani, G.F. Oster. Optimal strategies in Immunology-I.B. cell. Differentiation and proliferation. *J. Math. Biol.*, 3:325-334, 1976.
- [889] A.S. Perelson. Optimal Strategies for an immune response. In *Some Mathematical Questions in Biology*. Lectures on Mathematics in the Life Sciences, Vol. 11, The American Mathematical Society, Providence, Rhode Island, 1979.
- [890] A.S. Perelson. Immune network theory. *Immunological Reviews*, 110:5–36, 1989.
- [891] M. Peschel, W. Mende. *The Predator-Prey Model*. Springer, 1986.
- [892] C.S. Peskin. *Partial Differential Equations in Biology*. Courant Institute of Mathematical Sciences Lecture Notes, New York, 1976.
- [893] C.S. Peskin. Lectures on mathematical aspects of physiology. *AMS Lectures in Applied Mathematics*. 19:38–69, 1981.
- [894] C.S. Peskin. *Mathematical Aspects of Neurophysiology*. Courant Institute of Mathematical Sciences Lecture Notes, New York, 1991.
- [895] C.S. Peskin. Fiber-architecture of the left ventricular wall: an asymptotic analysis. *Communications on Pure and Applied Mathematics*. 42(1):79–113, 1989.

- [896] C.S. Peskin. The immersed boudary method. *Acta Numerica*. 1–39, 2002.
- [897] C.S. Peskin, D.M. McQueen. Cardiac fluid dynamics. *CRC critical reviews in biomedical engineering*. 20(5/6):451–459, 1992.
- [898] C.S. Peskin, D.M. McQueen. Computational biofluid dynamics. *Contemporary mathematics*. 141:161–186, 1993.
- [899] C.S. Peskin, D.M. McQueen. Mechanical equilibrium determines the fractal fiber architecture of the aortic heart valve leaflets. *American journal of physiology*. 266(1):H319–H328, 1994.
- [900] C.S. Peskin, D.M. McQueen. A general method for the computer simulation of biological systems interacting with fluids. pag. 265–276 in [358].
- [901] R.H. Peters. *The ecological implications of body size*. Cambridge University Press, 1983.
- [902] E. Peters. *Fractal Market Analysis—Applying Chaos Theory to Investment and Economics*. John Wiley, 1994.
- [903] L.C. Peterson, B.P. Bogert. A dynamical theory of the cochlea. *J. Acoust. Soc. Am.* 22:369–381, 1950.
- [904] A.A. Petrosian, G. Meyer. *Wavelets in Signal and Image Analysis*. Kluwer Academic Publishers, 2001.
- [905] R. Peyret, T.D. Taylor. *Computational Methods for Fluid Flow*. Springer, 1985.
- [906] G. Păun, G. Rozenberg, A. Salomaa. *DNA Computing: New Computing Paradigms*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1998.
- [907] D.L. Phillips. A technique for the numerical solution of certain integral equations of the first kind. *J. ACM* 9, 1962.
- [908] J.O. Pickles. *An Introduction to the Physiology of Hearing*. Academic Press, 1982.
- [909] C.A. Pickover. *Computers, pattern, chaos and beauty: Graphics from an unseen world*. New York: St. Martin’s Press, 1991.
- [910] C.A. Pickover. *The Pattern book: Fractals, Art, and Nature*. World Scientific, 1995.
- [911] C.A. Pickover. *Visualizing Biological Information*. World Scientific, 1995.
- [912] C.A. Pickover. *Fractal Horizons: The Future Use of Fractals*. St. Martin’s Press, 1996.
- [913] L. Piela, J. Kostrowicki, H.A. Scheraga. The multiple-minima problem in the conformational analysis of molecules. Deformation of the protein energy hypersurface by the diffusion equation method. *J. Phys. Chem.* 93:3339–3346, 1989.
- [914] E.C. Pielou. *An Introduction to Mathematical Ecology*. Wiley, 1969 (reprinted 1977)
- [915] S. Pimm. *Food Webs*. Chapman and Hall, 1982.
- [916] N. Pisanti. A survey on DNA computing. Technical report: TR–97–07. Dipartimento di Informatica, Università di Pisa, 1997.
- [917] N. Pisanti. DNA Computing: A Survey. *Bulletin of European Association for Theoretical Computer Science*, 64:188–216, 1998.
- [918] G.H. Pollack, H. Sugi, ed. *Contractile Mechanisms in Muscle*. Plenum Press, New York, 1984.
- [919] J.H. Pollard. *Mathematical Models for the Growth of Human Populations*. Cambridge University Press, 1973.
- [920] R. Porter, J. Knight, eds. *Atherogenesis: Initiating Factors*. Associated Scientific Publishers, Amsterdam, 1973.
- [921] W. Poundstone. *Prisoner’s Dilemma*. New York: Doubleday, 1992.
- [922] F.N. Price. *Basic Molecular Biology*. Wiley, 1979.
- [923] M.B. Priestley. *Spectral Analysis and Time Series (Vol. 1): Univariate Series*. Academic Press, 1981.
- [924] I. Prigogine. *Introduction to the Thermodynamics of Irreversible Processes*. Wiley, 1961.
- [925] S.B. Prusiner. The prion disease. *Scientific American*. 30–37, 1995.
- [926] P. Prusinkiewicz, A. Lindenmayer. *The Algorithmic Beauty of Plants*. Springer 2nd ed. 1996.
- [927] P. Prusinkiewicz, J. Hanan. *Lindenmayer systems, fractal, and plants*. Lecture Notes in Biomathematics, Springer, 1989.
- [928] P. Prusinkiewicz, M. Hammel, R. Měch, J. Hanan. *The Artificial Life of Plants*. Department of Computer Science, University of Calgary, Course Notes, ACM Press, 1995.
- [929] R. Pynn, A. Skjeltrop, eds. *Scaling Phenomena in Disordered Systems*. Plenum, 1986.
- [930] A. Quarteroni. Modeling the cardiovascular system: a mathematical challenge. In [366], 961–972.
- [931] A. Quarteroni. Modeling the Cardiovascular System – A Mathematical Adventure: Part I. *SIAM News*, 34 (5), 2000.

- [932] A. Quarteroni, M. Tuveri, A. Veneziani. Computational Vascular Fluid Dynamics: Problems, Models and Methods. *Computing and Visualisation in Science*, 2:163–197, 2000.
- [933] A. Quarteroni, A. Valli. Domain Decomposition Methods for Compressible Flows. In [162], 221–245.
- [934] J. Radon. Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre integrirwerte langs gewisser Mannigfaltigkeiten. *Berichte Sachsische Akademie der Wissenschaften*. Leipzig, MATH-Phys. Kl. 69:262–267, 1917.
- [935] R.A. Raff. *The Shape of Life-Genes, Development and the Evolution of Animal Form*. The University of Chicago Press, 1996.
- [936] W. Rall. Branching dendritic trees and motoneurons membrane resistivity. *Exp. Neurology*. 2:491–527, 1959.
- [937] W. Rall. Theory of physiological properties of dendrites. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 96:1071–1092, 1962.
- [938] W. Rall. Core conductor theory and cable properties of neurons. In *Handbook of Physiology. The Nervous System I*. Ed. J.M. Brookhart and V.B. Mountcastle, American Physiological Society, Bethesda, MD, 1977.
- [939] H.H. Rashidi, L.K. Buehler. *Bioinformatics Basics: Applications in the Biological Sciences and Medicine*. Springer Verlag, January 2000.
- [940] V.A. Ratner, et al. *Molecular Evolution*. Springer, 1996.
- [941] A. Reinberg, M.H. Smolensky. *Biological Rhythms and Medicine*. Springer, 1984.
- [942] G. Reinelt. *The traveling salesman: Computational solution for TST application*. Springer, 1994.
- [943] E. Renshaw. *Modelling biological populations in space and time*, Cambridge Univ. Press, 1993.
- [944] G. Retallack. The Kingdoms of Gaia. *New Scientist*. 170(2295):30–33, 2001.
- [945] W.S. Rhode. Cochlear mechanics. *Am. Rev. Physiol.*, 46:231–246, 1984.
- [946] L.F. Richardson. The problem of contiguity: An appendix of statistics of deadly quarrels. *General Systems Yearbook* 6:139–187, 1961.
- [947] R.D. Richtmyer, K.W. Morton. *Difference Methods for Initial Value Problems*, 2nd ed. Wiley, 1967; reprinted Krieger, NY, 1994.
- [948] D.S. Riggs. *Control Theory and Physiological Feedback Mechanisms*. Williams & Wilkins, 1970.
- [949] J. Rinzel. Bursting oscillations in an excitable membrane model. In *Ordinary and Partial Differential Equations*, Ed. B.D. Sleeman, R.J. Jarvis, Springer, New York, 1985.
- [950] J. Rinzel. Discussion: electrical excitability of cells, theory and experiment: review of the Hodgkin-Huxley foundation and an update. In *Classics of Theoretical Biology (Part One)* (M. Mangel, guest editor), Special Issue, *Bull. Math. Biol.* 52(1/2):5–23, 1990.
- [951] B.D. Ripley. *Pattern Recognition and Neural Networks*. Cambridge University Press, 1996.
- [952] H. Risken. *The Fokker-Planck Equation*. Springer, 1984.
- [953] P.J. Roache. *Computational Fluid Dynamics*. Hermosa, Albuquerque, NM, 1972.
- [954] F.S. Roberts. *Discrete Mathematical Models, with Applications to Social, Biological and Environmental Problems*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1976.
- [955] F.S. Roberts. *Applied Combinatorics*. Prentice-Hall, 1984.
- [956] C. Rocsoreanu, A. Georgescu, N. Giurgiteanu. *The FitzHugh-Nagumo Model: Bifurcation and Dynamics*. Kluwer Academic Publishers, 2000.
- [957] C.A. Rogers. *Hausdorff dimension*. Cambridge University Press, 1970.
- [958] E.M. Rogers. *Diffusion of Innovations*. 3rd ed. Free Press, New York, 1983.
- [959] E.T. Rolls, A. Treves. *Neural Networks and Brain Function*. Oxford University Press, 1997.
- [960] B. Romeny, ed. *Geometry Driven diffusion in Computer Vision*. Kluwer, 1994.
- [961] H.G. Roos, M. Stynes, L. Tobiska. *Numerical Methods for Singularly Perturbed Differential Equations: Convection-Diffusion and Flow Problems*. Vol.24 *Springer Series in Computational Mathematics*, Springer, 1996.
- [962] M.R. Rose. *Quantitative Ecological Theory: An Introduction to Basic Models*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1987.
- [963] M.J. Rose. *Evolutionary Biology of Aging*. Oxford University Press, 1991.
- [964] R. Rosen. *Optimality Principles in Biology*. Butterworth, London, 1967.
- [965] G. Rosen. Chemotactic Transport Theory for Neutrophil Leukocytes. *J. Theor. Biol.*, 59:371–380, 1976.

- [966] R.S. Rosenberg. Simulation of genetic population with biochemical properties. Doctoral Dissertation, University of Michigan, 1967. *Dissertation Abstracts International*, 28(7), 2732B.
- [967] F. Rosenblatt. *Principles of Neurodynamics*. Spartan Books, New York, 1959
- [968] A. Rosenfeld, A.C. Kak. *Digital picture processing*. 2d. ed. Academic Press, 1982.
- [969] BioInformatics, 1997 13, 345-356 B. Rost, S. O'Donoghue. Sisyphus and protein structure prediction. *BioInformatics*. 13:345-356, 1997.
- [970] J. Roughgarden. *Anolis Lizards of the Caribbean: Ecology, Evolution, and Plate Tectonics*. Oxford University Press, 1995.
- [971] J. Roughgarden. *Primer of Ecological Theory*. Prentice-Hall, Inc., 1998.
- [972] G. Rozenberg, A. Salomaa, A. *The Mathematical Theory of L Systems*. Academic Press, New York, 1980.
- [973] G.W. Rowe. *THEORETICAL MODELS IN BIOLOGY. The origin of life, the Immune system and the Brain..* Oxford Science Publications, 1994.
- [974] S.I. Rubinow. *Introduction to Mathematical Biology*. Wiley, 1975, Dover ed. 2002.
- [975] A.M. Rudolph. *Congenital diseases of the heart*. Year Book Medical Publishers, 1974
- [976] D. Ruelle. Repellers for real analytic maps. *Ergo. Th. & Dynam. Sys.* 2:99-108, 1982.
- [977] D. Ruelle. *Chance and Chaos*. Princeton University Press, 1991.
- [978] D.E. Rumelhart, D. Zipser. Feature discovery by competitive learning. *Cognitive Science*, 9:75-112, 1985.
- [979] D.E. Rumelhart, G.E. Hinton, R.J. Williams. Learning representation by back-propagating errors. *Nature*, 323:533-536, 1986.
- [980] R.F. Rushmer. *Cardiovascular Dynamics*. 3rd ed., Saunders, Philadelphia, 1976.
- [981] R.A. Rutenbar. Simulated annealing algorithms: An overview. *IEEE Circuit and Devices Magazine*, 19-26, January 1989.
- [982] H. Sagan. *Space-Filling Curves*. Springer-Verlag, New York, 1991.
- [983] A.P. Sage, C.C. White. *Optimum Systems Control*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1977.
- [984] R. Salvi, ed. *The Navier-Stokes Equations. Theory and Numerical Methods*. Marcel Dekker, Inc. 2001.
- [985] S.L. Salzberg, D.B. Searls, S. Kasif. *Computational Methods in Molecular Biology*. Elsevier, 1998.
- [986] R. Sanchez, N.J. McCormick. General solutions to inverse transport problems. *J. Math. Phys.* 22:847-855, 1981.
- [987] L.M. Sander. Fractal growth. *Scientific American*. 256(1):82-88, 1987.
- [988] G. Sangalli. Analysis of the advection-diffusion operator using fractional order norms. *I.A.N.-C.N.R.*, 2001.
- [989] M. Sassanfar, J.W. Szostak. An RNA motif that binds ATP. *Nature*, 364:550-553, 1993.
- [990] E.R. Scheinermann. *Invitation to Dynamical Systems*. Prentice-Hall, 1996.
- [991] D. Schertzer, S. Lovejoy. *Nonlinear variability in geophysics: Scaling and fractals*. Kluwer, 1991.
- [992] T. Schlick. Optimization methods in computational chemistry. *Reviews in Computational Chemistry*. K.B. Lipkowitz, D.B. Boyd, eds. III:1-71, VCH Publ., New York, 1992.
- [993] N.A. Schmajuk. *Animal Learning and Cognition: A neural Network Approach*. Cambridge University Press, 1996.
- [994] K. Schmidt-Nielsen. *Scaling: Why is animal size so important?* Cambridge University Press, 1984.
- [995] W.E. Schmitendorf, G. Leitman. A simple derivation of necessary conditions for Pareto optimality. *IEE Trans. Autom. Control AC-19*, 601, 1974.
- [996] R.F. Schmidt, G. Thews, eds. *Human Physiology*. Springer Verlag, 3rd edition, 1989.
- [997] J. Schnakenberg. Simple chemical reaction systems with limit cycle behavior. *J. Theor. Biol.*, 81:389-400, 1979.
- [998] S. Schultze-Kremer. *Advances in Molecular Bioinformatics*. Washington D.D.: IOS Press, 1994.
- [999] S. Schulze-Kremer. Genetic Algorithms for Protein Tertiary Structure Prediction, in Parallel Problem Solving from Nature II, (R. Männer, B. Manderick, eds.), North Holland:391-400, 1992.
- [1000] S. Schulze-Kremer. Genetic Algorithms and Protein Folding. Rapporto disponibile al [link](#) 56
- [1001] H.G. Schuster. *Determinist Chaos - An introduction*. Physik Verlag, 1984.

- [1002] H.P. Schwan, ed. *Biological Engineering*. McGraw-Hill, New York, 1969.
- [1003] S.K. Scott. *Chemical Chaos*. Oxford University Press, 1991.
- [1004] J.E. Seegmiller, L. Laster, R.R. Howell. Biochemistry of acid uric and its relation to gout. *New Engl. J. Med.* 268:712–716, 1993.
- [1005] I.H. Segel. *Enzyme Kinetics: Behavior and Analysis of Rapid Equilibrium and Steady-State Enzyme Systems*. Wiley, 1975.
- [1006] L.A. Segel, ed. *Lectures on Nonlinear Differential Equation Models in Biology*. Clarendon Press, 1980.
- [1007] L.A. Segel, ed. *Mathematical Models in Molecular and Cellular Biology*. Cambridge University Press, 1980.
- [1008] L.A. Segel. *Modeling Dynamic Phenomena in Molecular and Cellular Biology*. Cambridge Univ. Press, 1984.
- [1009] I. Segev, J. Rinzel, G.M. Shepherd. *The Theoretical Foundation of Dendritic Function*. MIT Press, Cambridge, MA, 1995.
- [1010] D.W. Seldin, G. Giebish, eds. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2nd ed. Raven Press, New York, NY, 1993.
- [1011] E.E. Sel'kov. Self-oscillations in glycolysis. *European J. Biochem.* 4:79–86, 1968.
- [1012] J.R. Sellers, H.V. Goodson. Motor proteins 2: myosin. *Protein Profile.* 2:1323–1423, 1995.
- [1013] P. Sengel. *Morphogenesis of Skin*. Cambridge University Press, 1976.
- [1014] J. Serra. *Image Analysis and Mathematical Morphology*. Academic Press, 1982.
- [1015] J. Sethian. *Level Set Methods: Evolving Interfaces in Geometry, Fluid Mechanics, Computer Vision and Materials Science*. Cambridge University Press, 1996.
- [1016] J. Setubal, J. Meidanis. *Introduction to Computational Molecular Biology*. PWS Publishing Company, 1997.
- [1017] R. Shalak. Synthesis of a complete circulation. In *Cardiovascular fluid Dynamics*. (D.H. Bergel ed.), Vol. 2. Ch. 19, Academic Press, 1972.
- [1018] G. Shepherd, ed. *The Synaptic Organization of the Brain*. 3rd edition, Oxford University Press, 1990.
- [1019] N. Shigesada, E. Teramoto. A consideration on the theory of environmental density. *Japanese J. Ecol.* 28:1–8, 1978.
- [1020] J.K. Shin, M.S. Jhon. High directional Monte Carlo procedure coupled with the temperature heating and annealing method to obtain the global energy minimum structure of polypeptide and proteins. *Biopolymers* 31:177–185, 1991.
- [1021] M. Shub. *Global Stability of Dynamical Systems*. Springer, 1987.
- [1022] H.H. Shugart. *A Theory of Forest Dynamics*. Springer, 1984.
- [1023] J.G. Skellam. The formulation and interpretation of mathematical models of diffusional problems in population biology. In [77] 63–85.
- [1024] J. Skolnick, et al. A method for predicting protein structure from sequence. *Current Biology* 3:414–422, 1993.
- [1025] W. Sierpinski. Sur une nouvelle courbe continue qui remplit toute une aire plane. *Bull. Acad. Sci. de Cracovie (Sci. math. et nat., Série A)*, 462–478, 1912.
- [1026] M. Sipper. *Evolution of Parallel Cellular Machines: The Cellular Programming Approach*. Springer-Verlag, Heidelberg, 1997.
- [1027] D. Smith. *Bin Packing with Adaptive Search*, in [487]:202–207.
- [1028] D.W. Smith. *Biocomputing: Informatics and Genome Projects*. New York: Academic Press Inc., 1994.
- [1029] J.M. Smith. *Mathematical Ideas in Biology*. Cambridge University Press, Cambridge, 1968.
- [1030] J. Smoller. *Shock Waves and Reaction-Diffusion Equations*. Springer, 1983.
- [1031] C.J. Snijders. *La Sezione Aurea, arte, natura, matematica, architettura e musica*. Franco Musio & c. Editore, 1985.
- [1032] W.S. Sollas. Report on the Tetractinellida collected by H.M.S. Challenger during the years 1873–1876. *Rep. H.M.S. Challenger Scient. Results.* 25:1–458, 1878.
- [1033] A. Somayaji, S. Hofmeyr, S. Forrest. Principles of a Computer Immune System. *New Security Paradigms Workshop* Langdale, Cumbria UK, ACM, 1998.
- [1034] J. Song, J. Yu. *Population System Control*. Springer, 1988.
- [1035] J. Soukup. Circuit layout. *Proc. IEEE*, 69:1281–1304, 1981.
- [1036] C.T. Sparrow. *The Lorenz Equations: Bifurcations, Chaos and Strange Attractors*. Springer, 1982.

- [1037] L. Spilmann, J.S. Werner. *Visual Perception: The Neurophysiological Foundations*. Academic Press, 1990.
- [1038] N. Stahl, S.B. Prusiner. Prions and prion proteins. *FASEB J.* 5:2799–2807, 1991.
- [1039] W. Stanford, J.A. Rumberger, eds. *Ultrafast Computed Tomography in Cardiac Imaging: Principles and Practice*, Futura Publishing Co., Inc., N.Y., 1992.
- [1040] H.E. Stanley, N. Ostrowsky. *On growth and form: fractal and non fractal patterns in physics* Martinus Nijhoff, Boston, 1987.
- [1041] L. Stark. Stability, Oscillations and Noise in the Human Pupil Servomechanism. *Proc. IRE*, 47:1925–1939, 1959.
- [1042] L.G. Stebbins. *Flowering Plants: evolution above the species level*. Cambridge, Belknap Press of Harvard University Press, 1974.
- [1043] G.G. Steel. *Growth Kinetics of Tumors*. Clarendon, 1977.
- [1044] C.R. Steele, L. Tabor. Comparison of WKB and finite difference calculations for a three-dimensional cochlear model. *J. Acoust. Soc. Am.*, 65:1007–1018, 1979.
- [1045] C.R. Steele. Studies of the Ear. In [576], 69–91.
- [1046] W.D. Stein. *The Movement of Molecules across Cell Membranes*. Academic Press, New York, 1967.
- [1047] P.J. Steinbach. Introduction to macromolecular simulation. Tutorial disponibile al [link](#) 57.
- [1048] W. Stemmer. The Evolution of Molecular Computation. *Science*, 270:1510–1510, 1995.
- [1049] W. Stemmer. Rapid evolution of a protein in vitro by DNA shuffling. *Nature*, 370:389–391, 1994.
- [1050] J.L. Stephenson. Cocentration of the urine in a central core model of the renal counterflow system. *Kidney Int.* 2:85–94, 1972.
- [1051] D.W. Stephens, J.R. Krebs. *Foraging Theory*. Princeton University Press, Princeton, NJ, 1986.
- [1052] C. Stephens, H. Waelbroeck. Schemata Evolution and Building Blocks. *Evolutionary Computation*, 7(2):109–124, 1999.
- [1053] I. Stewart. *Does God Play Dice?: The Mathematics of Chaos*. B. Blackwell, 1989.
- [1054] F.H. Stillinger. Role of potential-energy scaling in the low-temperature relaxation behavior of amorphous materials. *Phys. Rev.* B32:3134–3141, 1985.
- [1055] F.H. Stillinger, T.A. Weber. Nonlinear optimization simplified by hypersurface deformation. *J. Sta. Phys.* 52:1429–1445, 1988.
- [1056] J.J. Stoker. *Water Waves: The Mathematical Theory with Applications*. Wiley, 1957.
- [1057] E.J. Stollnitz, T.D. DeRose, D.H. Salesin. *Wavelets for Computer Graphics: Theory and Applications*. Morgan Kaufman, San Francisco, 1996.
- [1058] E. Strandness, D.S. Sumner. *Hemodynamics for Surgeons*. Grune-Stratton, 1975.
- [1059] G. Strang, T.Q. Nguyen. *Wavelets and Filter Banks*. Wellesley, MA Wellesley-Cambridge Press, 1996.
- [1060] C. Streffer, ed. *Hyperthermia and the Therapy of Malignant Tumors*. Springer, 1987.
- [1061] S.H. Strogatz. *The Mathematical Structure of the Human Sleep-Wake Cycle*. Lecture Notes in Biomath. 69, Springer, 1986.
- [1062] B.R. Strong, J.H. Lawton, R. Southwood. *Insects on plants: Community Patterns and Mechanisms*. Harvard University Press, Cambridge, Mass. 1984.
- [1063] L. Stryer. *Biochemistry*. Fourth Ed. W.H. Freeman and Company, New York, 1995.
- [1064] L.P. Sullivan, J.J. Grantham. *Physiology of the Kidney*. 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1982.
- [1065] G.W. Swan. *Some current mathematical topics in cancer research*. University Microfilms International, Ann Arbor, Michigan, 1977.
- [1066] G.W. Swan. *Optimization of Human Cancer Radiotherapy*. Springer, 1981.
- [1067] G.W. Swan. *Applications of Optimal Control Theory in Biomedicine*. Marcel Dekker, Inc., New York, 1984.
- [1068] B.M. Sweeny. *Rhythmic Phenomena in Plants*. Academic Press, New York, 1969.
- [1069] J.E. Taylor. Mean curvature and weighted mean curvature. *Acta Metall. Mater.* 40(7):1475–1485, 1992.
- [1070] Y. Takahashi. *Algorithms, Fractals, and Dynamics*. Plenum, 1996.
- [1071] E. Tanaka, S. Yamamoto, Y. Aoki, T. Okada, H. Yamada. A Constitutive Model to Describe Bone Remodeling Process. *Proceedings, 5th JUSC Conference on Biomechanics*, Sendai, Japan, 160–161, 1998.
- [1072] P.K. Tapaswi, A.K. Saha. Pattern-formation and morphogenesis: a reaction-diffusion model. *Bull. math. Biol.* 48(2):213–228, 1986.

- [1073] G. Taubes. Misfolding the Way to Disease. *Science*. 271:1493–1495, 1996.
- [1074] C.H. Taubes. *Modeling Differential Equations in Biology*. Prentice Hall, 2001.
- [1075] H. Tek, B.B. Kimia. Image segmentation by reaction-diffusion bubbles. *Proc. ICCV*, Cambridge, June 1995.
- [1076] R. Temam. *Navier-Stokes Equations: Theory and Numerical Analysis*. 3rd revised ed. North-Holland, 1984.
- [1077] A. Teolis. *Computational Signal Processing with Wavelets*. Birkhäuser, 1998.
- [1078] D. Terzopoulos, K. Fleischer. Deformable models. *The Visual Computer*, 4:306–331, 1988.
- [1079] D. Terzopoulos, A. Witkin, M. Kass. Constraints on deformable models: Recovering 3D shape and nonrigid motions. *Artificial Intelligence*, 36:91–123, 1988.
- [1080] R. Thom. *Structural Stability and Morphogenesis*. W. A: Benjamin, New York, 1974.
- [1081] R. Thom. *Structural Stability and Morphogenesis: An Outline of a General Theory of Models*. Addison-Wesley, 1989.
- [1082] P.J. Thomas, B.H. Qu, P.L. Pedersen. Defective Protein Folding as a Basis of Human Disease. *TIBS*. 20:456–459, 1995.
- [1083] W. Thompson D'Arcy. *On Growth and Form*. Cambridge University Press, Cambridge, 1917. *Crescita e forma*. Boringhieri, 1969.
- [1084] J. Thompson. *Interaction and Coevolution*. Wiley, 1982.
- [1085] J.H.M. Thornley. *Mathematical Models in Plant Physiology*. Academic Press, New York, 1976.
- [1086] K. Thurau, ed. *Kidney and Urinary Tract Physiology*. M.T.P. International Review of Science, Physiology Series 1, Vol. 6 University Park Press, Baltimore, MD, 1974.
- [1087] A. Tikhonov, V. Arsénine. *Méthodes de résolution de problèmes mal posés*. Editions MIR Moscou, 1974.
- [1088] D. Tilman. *Plant Strategies and the Dynamics and Structure of Plant Communities*. Princeton University Press, 1988.
- [1089] E.C. Titchmarsh. *Introduction to the Theory of Fourier Integrals*. Oxford University Press, 1948.
- [1090] M. Tompa. *Lecture Notes on Biological Sequence Analysis*. Technical Report #2000, Depart. of Computer Science and Engineering Univ. of Washington, Winter 2000.
- [1091] S. Tonegawa. Somatic Generation of Antibody Diversity. *Nature*, 302:575–581, 1983.
- [1092] S. Trapp, M. Matthies. *Chemodynamics and Environmental Modelling*. Springer, 1998.
- [1093] O.J. Tretiak, C. Metz. The exponential Radon transform. *SIAM J. Appl. Math.*. 39:341–354, 1980.
- [1094] H.C. Tuckwell. *Introduction to Theoretical Neurobiology*. Cambridge University Press, Cambridge, 1988.
- [1095] S. Tuljapurkur. *Population Dynamics in Variable Environments*. Springer Verlag (lecture Notes in Biomathematics 85), 1990.
- [1096] A.M. Turing. The chemical basis of morphogenesis. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond.* B237:37–72, 1952.
- [1097] R.E. Ulanowicz. *Growth and Development*. Springer, 1989.
- [1098] J.D. Ullman. *Computational Aspects of VLSI*. Computer Science Press, Rockville, MD, 1984.
- [1099] S.A. Umpleby. World Population: Still Ahead of Schedule. *Science Letters*, 1555–1566, 1987.
- [1100] S. Vajda. *Fibonacci and Lucas numbers, and the Golden Section: Theory and Applications*. Halsted Press, 1989.
- [1101] B. Van der Graaf, J.A. Baas. The implementation of constraints in molecular mechanics to explore potential energy surfaces. *Rev. Trav. Chim. Pays-Bas* 99:327, 1980.
- [1102] B. van der Pol, J. van der Mark. The heartbeat considered as a relaxation oscillation, and an electrical model of the heart. *Phil. Mag.* 6:763–775, 1928.
- [1103] K.E. Van Holde. *Physical Biochemistry*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1971.
- [1104] A. Vanecek, S. Celikovskiy. *Control systems: from linear analysis to synthesis of chaos*. Prentice-Hall, 1996.
- [1105] N.G. Van Kampen. *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*. North-Holland, Amsterdam, 1981.
- [1106] Y. Vardi, L.A. Shepp, L. Kauffman. A statistical model for positron emission tomography. *J. Amer. Statist. Assoc.* 80:8–37, 1985.
- [1107] G.C. Varley, G.R. Gradwell, M.P. Hassel. *Insect Population Ecology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1973.
- [1108] M. Vetterli, J. Kovačević. *Wavelets and Subband Coding*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1995.

- [1109] T. Vicsek. *Fluctuations and Scaling in Biology*. Oxford University Press, 2001.
- [1110] B. Vidakovic. *Statistical Modeling by Wavelets*. Wiley, 1999.
- [1111] V. Villani. *Matematica per discipline biomediche*. McGraw-Hill Libri Italia, 1991.
- [1112] J.F.V. Vincent. *Biomechanics, Materials*. Oxford University Press, 1992.
- [1113] S. Vogel. *Life in Moving Fluids: The Physical Biology of Flow*. Princeton University Press, 1983, 1994.
- [1114] V. von Békésy. *Experiments in Hearing*. McGraw-Hill, 1960; reprinted in 1989.
- [1115] C. von Euler. Central pattern generation during breathing. *Trends in Neuroscience*. 3:275–277, 1980.
- [1116] N.N. Vorobyov. *I numeri di Fibonacci*. Progresso Tecnico Editoriale, 1965.
- [1117] M.D. Vose. *The Simple Genetic Algorithm: Foundations and Theory*. The MIT Press, Cambridge, MA, 1999.
- [1118] C.B. Vreugdenhil, B. Koren, eds. *Numerical Methods for Advection-Diffusion Problems*. Vol. 45 *Notes on Numerical Fluid Mechanics*, Vieweg, 1993.
- [1119] C.H. Waddington. *Principles of Embryology*. George Allen & Unwin, 1956.
- [1120] S.A. Wainwright. *Axis and Circumference, The Cylindrical Shape of Plants and Animals*. Harvard University Press, 1988.
- [1121] S.A. Wainwright, S.M. Reilly, eds. *Ecological Morphology—Integrative Organismal Biology*. The University of Chicago Press, 1994.
- [1122] C. Walsh. *Enzymatic Reaction Mechanisms*. W.H. Freeman, 1979.
- [1123] C.J. Walters. *Adaptive Management of Renewable Resources*. Macmillan, New York, 1986.
- [1124] J.C. Wandtke. Beside chest radiography. *Radiology* 190:1–10, 1994.
- [1125] L. Wang, T. Jiang. On the complexity of multiple sequence alignment. *Journal of Computational Biology*. 1:337–348, 1994.
- [1126] X. J. Wang, J. Rinzel. Oscillatory and bursting properties of neurons. In *The handbook of Brain Theory and Neural Networks*. Ed: M. Arbib, MIT Press, Cambridge, Mass., 1995.
- [1127] J.G.L. Wang, B.A. Shapiro, D. Shasha. *Pattern Discovery in Biomeolecular Data: Tools, Techniques and Applications*. Oxford University Press, 1999.
- [1128] R.R. Ward. *The Living Clocks*. Knopf, New York, 1971.
- [1129] P.D. Wasserman. *Neural Computing, Theory and Practice*. Van Nostrand Rheinold, New York, 1989.
- [1130] Y. Watanabe, A. Ishiguro, Y. Shirai, Y. Uchikawa. Emergent Construction Behavior Arbitration Mechanism Based on the Immune System. In *Proc. ICE'98*, 481–486, 1998.
- [1131] M.S. Waterman. *Introduction to Computational Biology*. Chapman & Hall Press, London, 1995.
- [1132] M.S. Waterman. *Mathematical Methods for DNA Sequences*, CRC Press, Cleveland Ohio, 1988.
- [1133] J.D. Watson. *Biologia Molecolare del Gene*. Zanichelli, 1972.
- [1134] J. Watson, N. Hopkins, J. Roberts, J. Argetsinger Steitz, A. Weiner. *Molecular biology of the gene*. Benjamin/Cummings, third edition, 1987.
- [1135] J.D. Watson. *The double helix: A personal account of the discovery of the structure of DNA*. Weidenfeld and Nicolson, London, 1981.
- [1136] Wavelet Toolbox, for use with MATLAB, M. Misiti, et al. The MATHWORKS Inc., 1996, 2000 2nd ed.
- [1137] G.F. Webb. *Theory of Nonlinear Age-Dependent Population Dynamics*. Marcel Dekker, New York, 1985.
- [1138] T. Wegner, B. Tyler. *Fractal Creations*. 2nd ed. The Waite Group, 1993.
- [1139] E.R. Weibel, C.R. Taylor, L. Bolis, eds. *Principles of Animal Design. The Optimization and Symmorphosis Debate*. Cambridge University Press, 1998.
- [1140] R. Weinberg. Computer simulation of a living cell. Doctoral Dissertation, University of Michigan, 1970. *Dissertation Abstracts International*, 31(9), 5312B.
- [1141] A.M. Weinstein, E.E. Windhager. Sodium transport along the proximal tubule in [1010].
- [1142] J.B. West. *Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange*. Blackwell, Oxford, UK, 1965.
- [1143] T.E. Wheldon. *Mathematical Models in Cancer Research*. Adam Hilger, Bristol, 1988.
- [1144] R.T. Whitaker. Algorithms for implicit deformable models. *Proc. ICCV'95*, Cambridge, June 1995.
- [1145] D.C.S. White, J. Thorson. *The kinetics of muscle contraction*. Pergamon Press, 1975.

- [1146] J.H. White, W.R. Bauer. Calculation of the twist and the writhe for representative models of DNA. *Journal of Molecular Biology*. 189:329–341, 1986.
- [1147] J.H. White. Self-linking and the Gauss integral in higher dimensions. *Am. J. Math.* 91:693–728, 1969.
- [1148] F. White. *Viscous Fluid Flow*. McGraw-Hill, 1986.
- [1149] J.H. White, N.R. Cozzarelli, W.R. Bauer. Helical repeat and linking number of surface-wrapped DNA. *Science*. 241:323–327, 1988.
- [1150] J.H. White. Winding the Double Helix: Using Geometry, Topology, and Mechanics of DNA. in [685] pp. 153–178.
- [1151] G.B. Whitham. *Nonlinear Waves*. Academic Press, New York, 1974.
- [1152] M.V. Wickerhauser. *Adapted Wavelet Analysis from Theory to Software*. Wellesley, MA: A. K. Peters, 1994.
- [1153] B. Widrow, M.E. Hoff. Adaptive switching circuits. In *1960 IRE WESCON Convention Record* (pp. 96–104), DUNNO, 1960.
- [1154] N. Wiener. *Cybernetics: Control and Communication in the Animal and the Machine*. Wiley, 1961.
- [1155] C.B. Williams. *Patterns in the Balance of Nature and Related Problems in Quantitative Ecology*. Academic Press, 1964.
- [1156] G.R. Williams. *Molecular Biology of Gaia*. Columbia University Press, New York, 1996.
- [1157] E.O. Wilson. *The Insect Societies*. Belknap Press of Harvard University Press, 1971.
- [1158] E.O. Wilson. *The Diversity of Life*. W.W. Norton, 1992.
- [1159] A.G. Wilson, M.J. Kirkby. *Mathematics for Geographers and Planners*. 2nd ed. Oxford University Press, 1980.
- [1160] D.S. Wilson. *The Natural Selection of Populations and Communities*. Benjamin/Cummings, 1980.
- [1161] A.T. Winfree. *The Geometry of Biological Time*. Springer, 1980.
- [1162] A.T. Winfree. *When Time Breaks Down: The Three-Dimensional Dynamics of Electrochemical Waves and Cardiac Arrhythmias*. Princeton University Press, 1987.
- [1163] G.M. Wing, J.D. Zahrt. *A Primer of Integral Equations of the First Kind*. SIAM, Philadelphia, 1991.
- [1164] T.A. Witten, L.M. Sander. Diffusion-limited aggregation, a kinetic critical phenomenon. *Phys. Rev. Lett.* 47(19):1400–1403, 1981.
- [1165] P. Wojtaszczyk. *A mathematical Introduction to Wavelets*. Cambridge, University Press, 1997.
- [1166] S. Wolf, N. Werthessen. *Dynamics of arterial flow*. Plenum Press, New York, 1976.
- [1167] S. Wolfram. Cellular automaton models as models of complexity. *Nature* 311:419–424, 1984.
- [1168] S. Wolfram. Origins of randomness in physical systems. *Phys. Rev. Lett.* 55:449–453, 1985.
- [1169] S. Wolfram, ed. *Theory and applications of cellular automata*. World Scientific, Singapore, 1986.
- [1170] L. Wolpert. The development of pattern and form in animals. Carolina Biol. Readers, No 51, J.J. Head, ed. Burlington, North Carolina: Scientific Publications Div., Carolina Supply Co. 1–16, 1977.
- [1171] World Commission on Environment and Development. *Our Common Future*. Oxford University Press, 1987.
- [1172] G.W. Wornell. *Signal Processing with Fractals: A Wavelet-Based Approach*. Prentice Hall, 1996.
- [1173] D. Worster. *Nature's Economy: A History of Ecological Ideas*. Cambridge University Press, 1977.
- [1174] S. Wright *Evolution and the Genetics of Populations*. The University of Chicago Press, 1969.
- [1175] R.J. Wyman. Neural generation of breathing rhythm. *Ann. Rev. Physiol.* 39:417–448, 1977.
- [1176] Y. Xia, E.S. Huang, M. Levitt, R. Samudrala. *Ab initio* Construction of Protein Tertiary Structures Using a Hierarchical Approach. *J. Mol. Biol.* 300:171–185, 2000.
- [1177] D. Xie, T. Schlick. Efficient implementation of the truncated-Newton algorithm for large-scale chemistry applications. *SIAM. J. Optim.* 9, 1999.
- [1178] A.Y. Yakolev, A.V. Zorin. *Computer Simulation in Cell Radiobiology*. Lecture Notes in Biomathematics, Vol. 74, Springer, 1988.
- [1179] K. Yanagihara, A. Noma, H. Irisawa. Reconstruction of sino-atrial node pacemaker potential based on voltage clamp experiments. *Jap. J. Physiology*. 30:841–857, 1980.

-
- [1180] X. Yao, P. Darwen. *An Experimental Study of N-person Prisoner's Dilemma Games*. Proceedings of the Workshop on Evolutionary Computation, University of New England, November 21–22:94–113, 1994.
- [1181] E.K. Yeager, R.W. Shonkwiler, J.V. Herod. *An Introduction to the Mathematics of Biology: with Computer Algebra Models*. Birkhäuser, 1996.
- [1182] C.S. Yih. *Fluid Mechanics*. West River Press, Ann Arbor, MI, 1977.
- [1183] P. Yodzis. *Introduction to Theoretical Ecology*. Harper and Row, New York, 1989.
- [1184] W.A. Yost, D.W. Nielson. *Fundamental of hearing. An introduction*. Holt, Rinehart, and Winston, New York, 1977.
- [1185] M. Zamir. The role of shear forces in arterial branching. *J. General Biology*. 67:213–222, 1976.
- [1186] D.P. Zipes, J. Jalife, eds. *Cardiac Electrophysiology, From Cell to Bedside*. Saunders, Philadelphia, 1995.
- [1187] Z. Zlatev. *Computer treatment of large air pollution models*. Kluwer Academic Publishers, 1995.
- [1188] J.M. Zurada, J.M. (1992), *Introduction To Artificial Neural Systems*, Boston: PWS Publishing Company, 1992.
- [1189] V.S. Zykov. *Simulation of Wave Processes in Excitable Media*. Manchester University Press, 1987.

Link utili

1. <http://www.wi.leidenuniv.nl/~pier/dna.html> A Bibliography of Molecular Computation and Splicing Systems (Una bibliografia aggiornata e commentata)
2. <http://dna2z.com/dnacpu/> (Introduzione al DNA computer)
3. <http://biotech.chem.indiana.edu/pages/dictionary.html> Biotech's dictionary of biotechnology.
4. <http://iridia.ulb.ac.be/~mdorigo/ACO/ACO.html> Ant optimization (Introduzione, indicazione dei lavori principali e applicazioni)
5. <ftp://ftp.sas.com/pub/neural/FAQ.html> FAQ aggiornato su Neural Networks e sistemi analoghi.
6. http://lcvmwww.epfl.ch/dna_main.html (Mathematical Modelling of DNA)
7. <http://www.thehub.com.au/~mitch/extro/nano.html#dna> (DNA computing)
8. <http://www.dnaftb.org/dnaftb/> (An animated primer on the basics of DNA, genes, and heredity)
9. <http://www.thehub.com.au/~mitch/computing.html> (future computing)
10. <http://www.physics.mq.edu.au/~drice/quo optics.html> (The Quantum Optics and Atom Optics links)
11. <http://www.newscientist.com/nsplus/insight/quantum/genious.html> (New Scientist's guide to the Quantum World)
12. http://www.rdrop.com/~cary/html/quantum_c_faq.html (Quantum computing FAQ)
13. <http://www.cs.unm.edu/~immsec/> (Computers immune systems)
14. <http://www.dca.fee.unicamp.br/~lnunes/immune.html> (Artificial Immune Systems)
15. <http://www.zyvex.com/nano/> (Nanotechnology)
16. <http://www.ornl.gov/hgmis> (Human Genome Program)
17. <http://wit.integratedgenomics.com/GOLD/> (Genomes on line database)
18. <http://www.rcsb.org/pdb/> (Protein Data Bank, the international repository for the processing and distribution of 3-D macromolecular structure data primarily determined experimentally)
19. <http://solon.cma.univie.ac.at/~neum/protein.html>
20. <http://phylogeny.arizona.edu/tree/phylogeny.html> (A multi-authored, distributed Internet project containing information about phylogeny and biodiversity)
21. <http://brut.gdb.ORG/Dan/mathbio/intro.html> (Mathematics and Biology: The interface. Challenges and Opportunities)
22. <http://www.imaginis.com> (Immagini ottenute mediante tecniche innovative)
23. <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm> (Introduzione alla tecnica MRI)
24. <http://www.devicelink.com/mddi/archive/98/06/005.html> (Introduzione alla tecnica MOI)
25. <http://www.amara.com> (Introduzione alle wavelets e links utili)
26. <http://www.wavelet.org/> (The *Wavelet Digest*, a montly electronic magazine, is a platform for people working with wavelets. It is *the* site for wavelets)
27. <http://www-dps.rice.edu/publications/> (Keeps a list of publications and makes available the Rice Wavelet Toolbox for Matlab)
28. <http://www.public.iastate.edu/~rpolikar/WAVELETS/> (Interesting tutorial)
29. <http://www.cosy.sbg.ac.at/~simuhl/wav.html> (A useful collection of links for wavelet based image/video compression)
30. <ftp.c3.lanl.gov> (FBI-digitized fingerprint, in the directory pub/WSQ/print_data)
31. <http://www.mathsoft.com/wavelets.html> (This page is a list of many preprints on the subject of wavelets and their various applications in the worlds of mathematics, engineering and physics)
32. <http://liinwww.ira.uka.de/bibliography/Theory/Wavelets/wavelet.1.html> (Bibliography of Wavelet and Wavelet-related Documents)

33. <http://neuron.duke.edu/> (A NEURON simulation program)
34. <http://www.math.smith.edu/~phyllo/> (An interactive Site for the Mathematical Study of Plant Pattern Formation)
35. <http://www.mcs.surrey.ac.uk/Personal/R.Knott/Fibonacci/fibnat.html> (Fibonacci numbers and Nature)
36. <http://www.math.smith.edu/~phyllo/Assets/pdf/thesis.pdf> (Scott G. Hotton, *Symmetry of Plants* 1999)
37. http://www-history.mcs.st-andrews.ac.uk/history/Mathematicians/Thompson_D'Arcy.html (biografia di D'Arcy Thompson)
38. <http://www.turing.org.uk/turing/bio/> (Pagina di Alan Mathison Turing)
39. <http://www-history.mcs.st-andrews.ac.uk/history/Mathematicians/Fibonacci.html> (Biografia Fibonacci)
40. <http://gened.emc.maricopa.edu/bio/bio181/BIOBK/BioBookglossS.html> (online bio-GLOSSARY)
41. <http://sprott.physics.wisc.edu/fractals.htm> (Sprott's Fractal Gallery)
42. <http://astronomy.swin.edu.au/pbourke/fractals> (Fractals, Chaos)
43. <http://ftp.sunet.se/ftp/pub/pictures/fractals/forest.txt> (immagini frattali)
44. <http://www.essentialcellbiology.com> (Graphics Gallery, Garland Publishing)
45. <http://svs.gsfc.nasa.gov/imagewall/LandSat/> (immagini dal satellite LandSat)
46. <http://www.udel.edu/Biology/Wags/histopage/>
47. <http://www.cpsc.ucalgary.ca/projects/bmv/vmm/title.html> (Visual models of morphogenesis: a guided tour)
48. <http://luna.moonstar.com/~nedmay/chromat/mandelb.htm>
49. <http://www.cogs.susx.ac.uk/users/gabro/lsys/> (L-systems)
50. http://www.driesen.com/neurons_&_synapses.htm
51. <http://faculty.washington.edu/chudler/calpyr.html>
52. <http://www.mbl.edu/publications/Loligo/squid/> (Loligo squid)
53. <http://goethe.klab.caltech.edu/cns185/handout.html> (Prof Koch's Lecture Notes *Biophysics of Computation*)
54. <http://www.ultranet.com/~jkimball/BiologyPages/V/Vision.html> (The Human eye)
55. <http://retina.anatomy.upenn.edu/~lance/retina/retina.html> (Retina reference)
56. <http://www.techfak.uni-bielefeld.de/bcd/Curric/ProtEn/proten.html> (BioComputing Hypertext Coursebook)
57. http://cmm.info.nih.gov/intro_simulation/course_for_html.html
58. <http://bob.nap.edu/books/0309068347/html/> (Vision: From Photon to Perception (2000) National Academy of Sciences)
59. <http://thalamus.wustl.edu/course/eyeret.html> (eye and retina)
60. <http://www.cs.swau.edu/~durkin/biol450/eye/> (eye's histology)
61. <http://www.illusionworks.com> (Hall of illusions)
62. <http://www.aro.org> (Association for Research in Otolaryngology sites)
63. <http://www.bp.sissa.it/cochlea/> (Movies illustrating the motion of travelling waves and organ of Corti)
64. <http://www.cochlea.com> (a site devoted to clinical otology)
65. http://www.ears.com/quinn/auditory_physiology.html (a check sheet for physicians with basic facts about cochlea)
66. <http://www.claymath.org/prizeproblems/navierstokes.htm> (Stato dell'arte della ricerca per l'equazione di Navier-Stokes)

67. <http://www.uq.edu.au/~anvkippe/pt811/jntlub.html#Cartilage> (cartilagine)
68. http://www.pbrc.hawaii.edu/bekesy/mech_mod.html (Békésy's model of the inner ear)
69. <http://www.bartleby.com/107/232.html> (Henry Gray (1821–1865). Anatomy of the Human Body, 1918)
70. <http://www4.nas.edu/beyond/beyonddiscovery.nsf/web/cochlear8?OpenDocument> (National Academy Sciences, Beyond Discovery)
71. http://www.vesalius.com/graphics/cf_storyboards/renal_anat/cfsb_renal_anat1.asp (Kidney)
72. http://www.medizin.fu-berlin.de/klinphys/topics/ear_history_e.htm (Brief history of hearing research)
73. http://www.sheffcol.ac.uk/links/Science/Biology/Anatomy_and_Physiology/the_Kidney/ (Kidney)
74. <http://math.smith.edu/Local/guide/node62.html> (Reflections on the Future of Mathematics)
75. http://edcenter.med.cornell.edu/CUMC_PathNotes/Respiratory/Respiratory.html (Structure and function of the lung)
76. <http://www.leeds.ac.uk/chb/lectures/anatomy7.html> (Introductory Anatomy: Respiratory System)
77. <http://www.groups.dcs.st-and.ac.uk/~history/Mathematicians/> (Biografie di matematici)
78. <http://www.hoflink.com/~house/humphy.html> (Biology web sites references for students and teachers)
79. <http://dmawww.epfl.ch/Quarteroni-Chaire/welcome.php3> (Modelling and Scientific Computing. Simulation of blood flows in human vascular system)
80. <http://www.math-teh.dk/research/heart.html> (Modelling of Blood Flow in the Heart)
81. <http://bohr.phys.ntnu.no/~endresen/fick.html> (biografia di A.E. Fick)
82. <http://www.erc.montana.edu/Res-Lib99-SW/pubs/Abstracts/1999/99044.htm> (Center for Biofilm Engineering; Bacterial Transport Issues Related to Subsurface Biobarriers)
83. <http://www.zoology.ubc.ca/~bio301/Bio301/Lectures.html> (lectures notes on Biomathematics)
84. <http://www.biomath.medsch.ucla.edu/> (UCLA Biomath Homepage)
85. http://smub.st-and.ac.uk/jason_matthiopoulos/page5.html (Links to Mathematical Biology Sites)
86. <http://www.esmtb.org/> (European Society for Mathematical and Theoretical Biology (ESMTB))
87. <http://www.rsts.net/edulinks/science/biology.html> (explore edu-links)
88. <http://www.mblab.gla.ac.uk/~julian/Dict.html> (The dictionary of cell and molecular biology)
89. <http://db.portlandpress.com/glick/search.htm> (Glossary of Biochemistry and Molecular Biology)
90. <http://helios.bto.ed.ac.uk/bto/glossary/> (A Genetics Glossary)
91. <http://www.angelfire.com/nv/biology/dictionary.html> (Biology dictionary)
92. <http://www.angelfire.com/nv/biology/dictionary.html> (Genomics glossary)
93. <http://www.ucmp.berkeley.edu/glossary/gloss4cell.html> (UCMP Glossary of Natural History Terms)
94. <http://biotech.icmb.utexas.edu/pages/dictionary.html> (Life Science Dictionary)
95. <http://www.iversonsoftware.com/reference/biotechnology/biology/> (Biology Glossary)
96. <http://clab.cecil.cc.md.us/faculty/biology1/bio.htm> (Biology Glossary)
97. <http://www.markschulze.net/snakes/> (Active Contours (Snakes))
98. <http://www.math.ucla.edu/~imagers/> (Image processing UCLA)
99. <http://home.teleport.com/~amobb/biology/> ('This site is an attempt to organize some of the biology sites on the web into a more usable and helpful resource')
100. <http://www.albany.edu/~cmarzec/> (Mathematical morphogenesis)

101. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/endocrinesystemhormones.html> Endocrine System (Hormones) Topics
102. <http://arbl.cvmps.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/basics/index.html> Hormones, Receptors and Control Systems: Introduction and Index.
103. <http://arbl.cvmps.colostate.edu/hbooks/glossary.html> Glossary
104. <http://www.interscience.wiley.com/jpages/0021-9541/> (Journal of Cellular Physiology)
105. <http://www.nasatech.com/Briefs/July02/NPO21122.html> (Software for Modeling Biochemical Reactions)
106. <http://www.nature.com/nsu/021014/021014-14.html> (Many computers make light work of predicting protein shape)
107. <http://folding.stanford.edu/> (folding home: distributed computing project which studies protein folding, misfolding, aggregation, and related diseases)
108. <http://www.faseb.org/opar/protfold/protein.html> (Unraveling the Mystery of Protein Folding, W. A. Thomasson)
109. <http://www.accessexcellence.com/AB/GG/#Anchor-From-14210> (Graphics Gallery)
110. http://www.bris.ac.uk/Depts/Chemistry/MOTM/atp/atp_text.htm (ATP)
111. <http://www.math.iastate.edu/danwell/chemot.html> (Mathematical modeling of chemotaxis)
112. <http://www.mcs.dundee.ac.uk:8080/~sanderso/angiocont.htm> (Mathematical models of angiogenesis, chemotaxis)
113. <http://www.ma.hw.ac.uk/painter/publications/thesis/index.html> (Chemotaxis as a Mechanism for Morphogenesis)
114. <http://www.erin.utoronto.ca/w3bio315/chemotaxis.htm> (Chemotaxis and the Inflammatory Response)
115. <http://hopf.math.purdue.edu/pub/hopf.html> (Hopf Topology Archive)
116. <http://www-gap.dcs.st-and.ac.uk/~history/Mathematicians/Hopf.html> (Biography of Hopf)
117. <http://mitpress.mit.edu/books/FLAOH/cbnhtml/home.html> (home page for The Computational Beauty of Nature)
118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?call=bv.View..ShowSection&rid=mcb> (Molecular Cell Biology, H. Lodish, A. Berk, L.S. Zipursky, P. Matsudaira, D. Baltimore, J. Darnell, Fourth Edition W. H. FREEMAN)
119. <http://www.gene-chips.com/> (DNA Microarray: Monitoring the Genome on a Chip)
120. <http://arep.med.harvard.edu/> (Harvard-Lipper Center for Computational Genetics)
121. <http://odin.mdacc.tmc.edu/anonftp/> (M.D. Anderson Cancer Center Department of Biomathematics and Biostatistics Free Code Archive)
122. <http://qbab.aber.ac.uk/home.html> (The Aberystwyth Quantitative Biology and Analytical Biotechnology)
123. <http://home.uchicago.edu/~ebetran/links.html> (una preziosa raccolta di biolinks)
124. <http://www.nature.com/nmat/about/> (Nature Materials Journal)
125. <http://arnold.uchicago.edu/~jaeger/granular2/introduction.html> (introduzione ai materiali granulari)

Chi cerca trova
chi ricerca ritrova.
Ennio DeGiorgi

Indice analitico

- allosteria, 564
- ant computer (AS), ant colony optimization, 29
 - ant-cycle, 33
 - ant-density, ant-quantity, 31
 - ferormone, 29
 - Linepithaema humile, 29
 - trail, visibility, 31
- artificial immune system (AIS), immune engineering (IE), immune computation, 55, 62
 - anomaly detection, 66
 - anticorpi, antibodies, 57
 - clonal selection theory, 57
 - controllo, artificial neural networks, fuzzy systems, 66
 - fagociti, monociti, macrofagi, neutrofilo, eosinofili, basofili, cellule mast, 61
 - funzionamento sistema immunitario, 61
 - germ-line theory, 59
 - linfociti, lymphocytes, 59
 - natural killer, 60
 - ottimizzazione, 66
 - robotica, autonomous navigation problem, 65
 - T helper, killer, T sopressori, 60
 - template instruction theory, 57
 - teoria della mutazione somatica, 60
 - sistema complemento, 61
- bin-packing, 21
- biobarriera, formazione, 540
- biofluidodinamica, biofluidodynamics, 189
 - flusso del sangue, 191
 - aneurisma, 200
 - apparent coefficient of viscosity, 201
 - Casson viscosity, 201
 - flusso laminare, 194
 - flusso laminare in tubo elastico, 205
 - Immersed Boundary method, 206
 - Hagen-Poiseuille, flusso ematico di, 197
 - Moens-Korteweg formula, 213
 - Poiseuille, formula, o legge di, 196
 - propagazione di onde in vasi sanguigni, 209
 - Stokes' number, Womersley number, 210
 - motility, 189
 - sistema circolatorio, 191
- biodiffusione, 539
- biogeografia, 526
- Boltzmann, costante, 530
- brood sorting, 30
- calcolo evolutivo, evol. computation (EC), 3
- canali ionici, 542
- cinetica chimica, coefficienti stechiometrici, 543
- chemiotassi, chemotaxis, 530
- classifier systems, 21
- colloidal suspensions, composite materials, 508
- complessità esponenziale, polinomiale, 28
- continui, meccanica dei, 489
 - Almansi's strain tensor, 496
 - Cauchy's infinitesimal strain tensor, 497
 - displacement vector, 495
 - elasticità non lineare, 506
 - equazioni costitutive, 498
 - fluido non viscoso, 499
 - fluido viscoso Newtoniano, kinematic viscosity, 499
 - solidi elastici di tipo Hooke, 501
 - Stokes fluid, 500
- equazioni di campo, 510
 - equazione di continuità, 511
 - equazione di moto, 512
 - Fourier, legge, 515
 - Gauss, teorema, 510
 - Green, teorema, 510
 - heat flux, 515
 - heat equation, 515
 - internal energy, kinetic energy, 513
 - material derivative, 511
- Green's strain tensor, 496
- Hooke, legge, 494
- isteresi, 503
- materiali tissotropici, gel, sol, peptization, 507
- materiali visco-plastici, Bingham plastic, yield function, 508
- modulus of rigidity, Young's modulus, 494
- Poisson's ratio, 502
- spin, vorticity, tensor, 498
- strain, 493
 - Cauchy's infinitesimal strain tensor, 497
 - shear strain, 494
 - strain measures, 493
 - strains tensor, 496
- strain rate, 498

- stress, 490
 formula di Cauchy, 492
 shearing stresses, 492
 vettore stress, traction, 491
- viscoelasticità, 503
 Kelvin model, 503
 Maxwell model, standard linear solid, Voigt model, 503
 relaxation, 503
- contrazione muscolare, 83
 cross bridges, 89
 modello di Huxley, 92
 modello reologico di Hill, 93
 potenziale elettrico, 84, 88
 sarcomero, 84
 sliding filament model, 89
 thin, thick filaments, 88
- controllo, problema di, 274, 286
 brachistocrona, 339
 calcolo delle variazioni, 324
 circolo vizioso, 292
 controllabilità, 286
 controllo bang-bang, 288
 controllo chattering, 321
 controllo in chemioterapia, 279, 332
 controllo open-loop, feedback, 288
 del ciclo cellulare, 542
 diabete, 281
 equazione di stato, 275
 equazione di Riccati, 302
 funzione hamiltoniana, 301
 funzione obiettivo, 285
 identificazione di parametri, 340
 equazioni di sensitività, 341
 metodo basato sulla teoria dei controlli, 341
 problemi inversi, 345
 impiego ottimale di una risorsa, 275
 impulse response function, 319
 marginal value, shadow price, 319
 insetti come ottimizzatori, 330
 massima distanza e minimo sforzo, 328
 omeostasi, 275, 290
 optimal design, control design, 288
 Pontryagin, principio del minimo, 306, 319
 metodo di massima discesa, 322
 moltiplicatori di Lagrange, 309, 316
 two-point boundary-value problem, 314
 problema production-inventory, 278
 problema isoparametrico, 333
 programmazione dinamica, 292
 Hamilton-Jacoby-Bellman, equazione, 294
 optimal-return function, payoff function, 293
 principio di ottimalità, 293
 problema di cammino ottimale, 296
 real time control design, 288
- sistema circolatorio, 291
 sistema endocrino, 281
 sistema immunitario, 282, 335
 sistema lineare e criterio di tempo minimo, 283
 sistema lineare e criterio quadratico, 278
 target set, 285, 287
 vettore aggiunto, 301
 Snell, legge di rifrazione, 339
 Zermelo, problema, 336
- cytoplasmic resistivity, 114
- D**arcy, equazione di, 150, 170
 Delaunay, tessellation, 440
 diffusione, equazione, 472, 515, 526
 diffusione passiva, 180
 diffusione-convezione, 533
 diffusione-reazione, 536, 121
 Fisher, equazione, 536
 traveling wave, 537
 diffusivity, diffusion coefficient, 527
- DNA, 68, 219, 264
 avvolgimento della doppia elica, 264
 closed supercoiled DNA, linking, twisting, writhing, 265
 unwinding, 265
 calcolo mediante DNA, 68
 crittografia, DES, 79
 esperimento di Adleman, 73
 esperimento di Lipton, 76
 memoria associativa, 78
 microarray, 247
 problema della soddisfattibilità (SAT), 76
 processi di manipolazione del DNA, biotecnologie, 71
 annealing, melting, 71
 detect, length, cut, mark, ligation, polymerase extension, polymerase chain reaction (PRC), synthesis, union, 73
 extraction, amplify, 72
- edge detection, 349
 electrical impedance tomography (EIT), 368
 electric source imaging (ESI), 366
 Einstein, relazione, 530
 enzima, cinetica enzimatica, 559
- facilities layout, 28
 fenotipo, 6
 Fick, legge, 526
 fillotassi, phyllotaxis, 440
 achillea ptarmica, millefoglie, 441
 radiolari, 438
 sezione aurea, 446
 haliotidae, 448
 stella marina, 4448
 successione dei numeri di Fibonacci, 443

- Binet, formula, 446
- problema dei conigli, 443
- fisiologia renale, 171
- ansa di Henle, 179
- apparato iuxtaglomerulare, 172
- controllo feedback, 176
- controcorrente, meccanismo di, 179
- glomerulo, 172
- nefrone, 174
- renina, 171
- FitzHugh-Nagumo, oscillatori neurali, 189
- Fokker-Plank, forward Kolmogorov, equazione, 528
- Fourier, equazione, 515
- frattali, 183, 449
 - allometria, 457
 - automi cellulari, cellular automaton (CA), 471
 - Cantor, insieme, 452
 - diffusion limited aggregation (DLA), models, 470
 - problema di Stefan, 471
 - dimensione topologica, 452, 459
 - fractal dimension, 452
 - Hausdorff, dimensione di, 452, 460
 - islets of Langerhans, cellule del pancreas, 456
 - iterated function systems (IFS), 477
 - Koch snowflake, 450, 474
 - Koch, curva quadrica, 452
 - Koch, snowflake randomized, 454
 - Julia, sets, 462
 - Lindenmayer grammar, L-system, 473
 - Chomsky hierarchy languages, 473
 - Dragon sweep, 475
 - Peano, curva, 453
 - power laws, 457
 - Sierpinski gasket, 453
 - sistemi dinamici caotici, 461
 - Cayley, problema di, 465
 - equazione della logistica discreta, 468
 - Mandelbrot set, 461
 - modello di Lorenz, butterfly effect, 469
 - Newton-Raphson, 465
 - strange attractor, 467
- frequency assignment, 30
- frontiera libera, problema a, 152, 170, 186, 206, 471
- functionally gradient materials, 507
- galvanotaxis, 533
- genetic algorithms, GA, 2, 240
 - building block hypothesis, 16
 - convergenza, 13
 - cromosoma, aploide, 2
 - crossover, 3, 9
 - deception, 17
 - elitismo, 10
 - fitness, 3, 6
 - GAVaPS, Genetic Algorithm with Varying Population Size, 7
 - gene, 2
 - mating, 3, 9
 - mutazione, 3, 10
 - schema, lunghezza, ordine, 14
 - selezione, roulette, 7
- genotipo, 6
- glicolisi, 566
- graph colouring, 20
- granular materials, 507
- Gray coding, 18
- greedy algorithm, 33
- image processing, 21
- inverso, problema, 369
 - decomposizione in valori singolari (SVD), 375
 - equazione integrale di Fredholm, 370
 - formulazione variazionale, 381
 - metodo di Tikhonov, ridge regression, 379
 - Picard, teorema di, 376
 - problema mal posto, ben posto secondo Hadamard, 372
 - problemi sovradeterminati, minimi quadrati, 377
 - equazione normale, 378
 - inversa generalizzata di Moore-Penrose, 378
 - tecniche di regolarizzazione, 370
- isocline, 548
- job shop scheduling, 21
- Kirchoff, regola, 121
- Krebs, ciclo, 568
- legge di Arrhenius, 544
- legge di massa azione, 545
- Liapunov, metodo, 553
- Lineweaver-Burk plot, 564
- liquid crystals, 507
- Lotka, equazione, 557
- Lucas, successione, 444
- machine scheduling, 30
- magnetic materials, 507
- magnetic source imaging (MSI), 368
- martensite, transformation, 507
- max cut problem, 27
- membrane resistivity, 116
- metabolismo, 566
- Michaelis-Menten, reazione 563
- modello di Lotka-Volterra, 548
- molecular electronics, 1
- morfogenesi, 438, 480
 - meccanismo della reazione-diffusione, 481
 - mechanochemical approach, 485

- morphogens, 438
 - prepatterns, 438, 485
 - Turing chemical pre-pattern approach, 481
- motion tracking, 349
- multiple knapsack, 30
- myelination, 122
- nanotechnology, 1
- Navier-Stokes, equazione di, 152, 186, 194, 215, 218, 515
- neural networks, 4, 34, 67
 - adaline, 44
 - ART, 54
 - back-propagation, 46
 - bias, termine, 38
 - delta rule, 45
 - generalizzata, 47
 - dendriti, 36
 - feed-forward, networks, 39
 - Fukushima cognitron, 54
 - Hopfield network, 52
 - Kohonen network, 54
 - learning rule, 39
 - learning strategies, 36
 - metodo del gradiente, 45
 - metodo di Levenberg-Marquardt, 51
 - multi-layer feed-forward networks, 46
 - NETtalk, 46
 - neurone, 35
 - perceptron, 41
 - regola perceptron, 42
 - teorema convergenza, 42
 - recurrent networks, 39, 52
 - rules, activation e output, 38
 - self-organising, 54
 - supervised learning, associative learning, 40
 - unità input, output, hidden, 38
 - teaching patterns, 39
 - training, delle neural networks, 39
 - unsupervised learning, self-organisation, 40
- NP-completo, problema, 28
- network routing, 30
- neurofisiologia, 101
 - anatomia delle cellule nervose, 107
 - cable equation, 113
 - cellule cardiache, 128
 - ciclo cardiaco, 129
 - dinamica del calcio, 133
 - eikonal-curvature equation, 127
 - fenomeni elettrici, 108
 - FitzHugh-Nagumo model, 130
 - MNT model, 130
 - modelli a compartimenti, 118
 - modello a più dendriti, 118
 - modello di Hodgkin e Huxley, 120
 - modello di Van der Pol, 130
 - potenziale d'azione, 109
 - problema delle sinapsi, 126
 - Rall lumped-soma model, 117
 - regola di Kirchoff, 119
 - synaptic plasticity, 133
- Newton, legge, 527
- nodo, stabile, instabile, saddle, 551
- nullcline, linea di pendenza nulla, 548
- Ohm**, legge, 527
- omeostasi cellulare, 542
- oscillazioni, in sistemi chimici, 556
- osmole, 177
- pattern recognition**, 21
- placement problem, 27
- Prisoner's dilemma, 19
- Poisson-Boltzmann, equazione di, 238
- potenziale, funzione, 522
- programmazione dinamica, 250, 292
- processo autocatalitico, feedback positivo, 30
- protein folding problem, 21, 220
 - aminoacidi, 223
 - approssimazione armonica, 236
 - Born-Hoppenheimer approximation, 238
 - branch and bound methods, 241
 - CHARMM, potenziale, 239
 - diffusion equation method, 241
 - fluctuation-dissipation theorem, 233
 - genoma umano, progetto, 245
 - Langevin dynamics, 232
 - Lattice models, 241
 - HP lattice model, 242
 - Lennard-Jones potential, 239
 - Levinthal's paradox, 228
 - mioglobina, struttura tridimensionale, 228
 - nuclear magnetic resonance (NMR), 222
 - primary, secondary, tertiary, quaternary, structures, 221
 - Protein Data Bank (PDB), 221
 - proteina, 223
 - smoothing methods, 240
 - threading, 241
- quadratic assignment**, 30
- quantum computing, 1
- Radon**, trasformata, 352
- Reynolds, numero di, 152, 198, 520
- risonanza magnetica, magnetic resonance imaging (MRI), nuclear magnetic resonance (NMR), 358
 - Bloch, equazione, 361
- ritardo, equazioni con, 148, 188
- ritmi circadiani, 557

- search space, 2
- segmentation, image, 349
- sequential ordering, 30
- shape-memory materials, 507
- sequenze biologiche, 245
 - allineamento delle stringhe, 247
 - Center Star Alignment Algorithm, 259
 - codice genetico, 246
 - likelihood ratio, 261
 - multiple sequence alignment, 256
 - multiple string alignment, 256
 - optimal alignment, 250
 - sclerosi multipla, 246
 - scoring function, 248
 - sequence similarity, 245
 - similarity locale, 252
- shape modeling, 349
- simulated annealing (SA), 4, 22, 240
 - Boltzmann machine, 25
 - energia minima, 22
 - implementazione, 23
 - Metropolis criterion, 22
 - quenching, 22
- sistema visivo, 135
 - canale di Schlemm, 150
 - controllo feedback, 141
 - glaucoma, 149
 - inibizione laterale, self-inhibition, 140
 - retina, 138
 - riflesso pupillare alla luce (PLR), 146
 - trabecular drainage network, 150
- sistema osseo e cartilagineo, 166
 - bone remodeling, 168
 - cartilagine, 170
 - osteoartrite, artrite reumatoide, osteoporosi, 167
- sistema respiratorio, 180
 - alcalosi respiratoria, 188
 - anatomical dead space, 187
 - Cheyne-Stokes breathing, 188
 - diffusione, gradiente di pressione, 183
 - iperventilazione, ipoventilazione, 188
 - membrane exchange rate, 185
 - ventilation-perfusion ratio, 188
- sistema uditivo, 152
 - coclea, 156, 162
 - Corti, organo del, 152
 - frequency tuning, 158
 - place theory, 162
- snake, active contour, 348
- spirale logaritmica, spirale logaritmica volumetrica, 447
- spirale, o fuoco, stabile, instabile, 552
- suono, velocità, 524
- stabilità, dei sistemi differenziali del primo ordine, 546
- superconducting materials, 508
- task allocation, 30
- tomografia computerizzata (CT, CAT), 349
 - filtered backprojection algorithm, 353
 - immagini a Raggi-X, 349
 - immagine tomografica, tomografia computerizzata a trasmissione, 351
- tomografia ad emissione (SPECT, PET), 355
 - expectation maximization algorithm, 357
- tomografia ottica (MOI), 362
- trasporto attivo, 177
- trasporto, equazioni di, 178
- Travelling Salesman Problem (TSP), 21, 26, 30
- tumor angiogenesis factor, 471
- turbolenza, 197, 521
- ultrasonics, 365
- velocità di reazione, 544
- VLSI layout, 28
- Voronoi, diagrams, 440
- wavelet, 383
 - analisi di Fourier, 390, 402
 - Parseval, identità, 391
 - Riemann-Lebesgue, teorema, 403
 - trasformata di Fourier rapida (FFT), 395
 - analisi multirisoluzione, 415
 - biortogonali, wavelets, 424
 - Coiflets wavelets, 422
 - compressione di immagini, 433
 - Daubechies wavelets, 422
 - denoising, di immagini, 429
 - fast wavelet transform (FWT), 425
 - Gibbs, fenomeno, 431
 - Haar, wavelet di, 397
 - fast Haar transform, 400
 - impronte digitali, 389
 - mexican hat wavelet, 423
 - Meyer wavelets, 423
 - Morlet wavelet, 423
 - power spectrum, amplitude, angle phase, 383
 - quadrature mirror filter, 418
 - shift, diadic dilation, 388
 - short-time Fourier transform (STFT), 384
 - symlets wavelets, 418
 - trasformata di Gabor, 409
- Wiener, processo stocastico di, 233