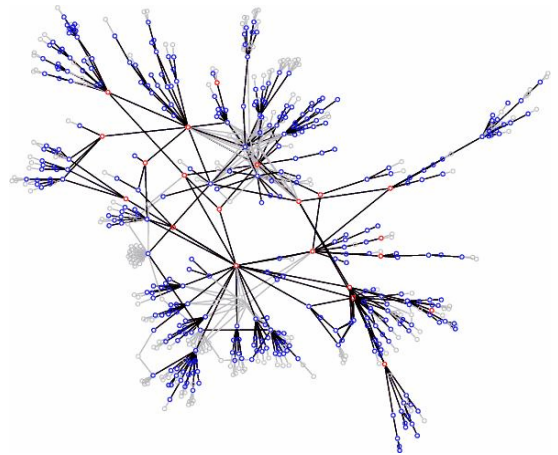


Valeriano Comincioli

MODELLI MATEMATICI

elementi introduttivi



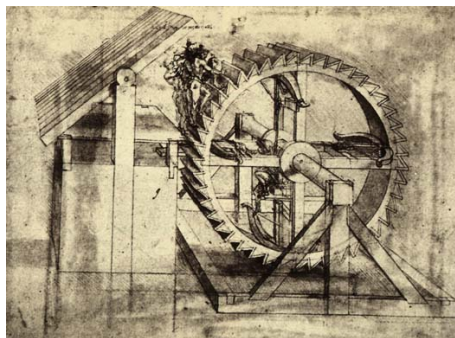
Università degli studi di Pavia

Valeriano Comincioli

Professore ordinario di Analisi Numerica

Università degli Studi di Pavia

dedicato a Lucrezia e Sofia



prima edizione © 2004

Metodi e Modelli 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

To see a World in a grain of Sand,
And a Heaven in a Wild Flower,
Hold Infinity in the palm of your hand,
And Eternity in an hour.
(William Blake)

Introduzione

Queste note contengono alcuni argomenti trattati nel corso : **Complementi di matematica per le scienze applicate**, di nuova istituzione nell'ambito di varie Lauree Specialistiche.

E' convinzione ormai comunemente accettata che: *Mathematics is playing an ever more important role in the physical and biological sciences, provoking a blurring of boundaries between scientific disciplines and a resurgence of interest in the modern as well as the classical techniques of applied mathematics* (Texts in Applied Mathematics, Springer).

L'istituzione del corso è una naturale conseguenza di tale convinzione.

Più precisamente, lo scopo del corso è quello di fornire, attraverso un approccio e una impostazione di tipo *pluridisciplinare*, un 'saggio' delle possibili interazioni tra la matematica e le scienze applicate: biologia, biotecnologie, chimica, geologia, medicina, . . .

Nel seguito vengono introdotte alcune idee di base.

La trattazione più approfondita di tali idee e di altri argomenti fa riferimento ai seguenti testi:

- V. Comincioli. *BIOMATEMATICA. Interazioni fra le scienze della vita e la matematica*. Università degli Studi di Pavia, 2003.
- V. Comincioli. *Metodi numerici e Statistici per le Scienze Applicate*. CEA Casa Editrice Ambrosiana, Milano. 1992.
- V. Comincioli. *Problemi e Modelli matematici nelle Scienze Applicate*. CEA, Casa Editrice Ambrosiana, Milano. 1993.

Pavia, ottobre 2004

Valeriano Comincioli

Setting up and manipulating models requires thought, effort, and usually discussion—purely mechanical approaches usually end in failure. Often problems have no single best answer, because different models can illuminate different facets of a problem. . . . Mathematics is starting to play a greater role in the development of the life and social sciences, and these sciences are starting to influence the development of mathematics. This sort of interaction is extremely important if the proper mathematical tools are going to be developed for the various sciences. **E.A. Bender**, [13].

As molecular biology works toward characterizing the genetic basis of biological processes, mathematical and computational sciences are beginning to play an increasingly important role: they will be essential for organization, interpretation, and prediction of the burgeoning experimental information. **E.S. Lander, M.S. Waterman**, [123].

Historically, in the physical and engineering sciences, progress in understanding basic phenomena in those areas frequently took place by theoreticians being thoroughly conversant with results of experiments. Both theoretician and experimentalist could (and still do) communicate with each other, with mathematical analysis often providing a common ground between the theoretician and the experimentalist. However the same is not true in the biological sciences and, with a few exceptions, certainly not in cancer research. One consequence of this is that applied mathematicians may be neglecting to model the important experimental phenomena. Progress in quantitative understanding of the underlying biological principles and developments can come from applied mathematicians working closely with experimentalist. **G.W. Swan**, [189].

Biological systems are among the most complex studied by modern science. As our experimental knowledge of these systems become more detailed, it becomes increasingly difficult to organize this knowledge without the “bookkeeping” and deductive methods of mathematics. The research literature of experimental biology bears witness to the increasing use of mathematical methods. Nevertheless, biologists often lack the training to make proper use of these methods. . . . Facility in mathematical modeling can come only through the experience of developing one’s own models and the critical study of models developed by others. **Harvey J. Gold**.

It is not easy to become and remain a biomathematician because of the hostility of many monodisciplinary researchers. Pure mathematicians do not like concrete applications very much, and consequently often consider biomathematics as uninteresting or trivial mathematics. They do not understand the difficulties of modelling, nor the usefulness of appropriate numerical methods (for identification, optimization, . . .). On the other hand, biologists and physicians are not always convinced of the value of using mathematical and numerical techniques in their disciplines. They think they can treat the problems by themselves. . . . The possibility of acting on a biological systems is the most interesting property of biomathematical models. **Y. Cherruault**.

Constructing models for a slice of reality and studying their properties is really what science is about. The models – “the hypotheses,” “the laws of nature,” “the paradigms” – can be of a more or less formal character, but they all have the fundamental property that they try to link observations to some pattern.

L. Ljung, T. Glad, [133].

The time is past that mathematical models in biology and related fields like agriculture, medicine and environmental science could be regarded as something for specialists and theoreticians, and the situation is approaching the point that a life scientist who knows nothing about modeling is in about the same unfortunate position as one who knows nothing about biochemistry ([51]).

Indice

Introduzione	iii
1 Nozioni di base	1
1.1 Interesse dei modelli matematici	2
1.2 Difficoltà nella costruzione e nell'uso di un modello matematico	2
1.3 Generalità sui modelli matematici	2
1.4 Passi principali nello studio di un problema in biomeccanica	3
1.5 Aspetti matematici nella costruzione di un modello	4
1.6 Dinamica dei sistemi biologici	5
2 Esempi di modelli	6
2.1 Fissione binaria	6
2.2 Crescita di una popolazione di batteri in un chemostato	8
2.2.1 Formulazione di un modello matematico	9
2.2.2 Modellizzazione della velocità di riproduzione	11
2.2.3 Analisi dimensionale delle equazioni	12
2.2.4 Soluzioni stazionarie	14
2.2.5 Stabilità dei punti stazionari	16
2.3 Accrescimento di una popolazione strutturata	18
2.4 Concentrazione di un farmaco	19
2.5 Ramificazione ottimale dei vasi sanguigni	21
2.6 Problema di produzione-stoccaggio, production-inventory	23
2.7 Miscela di liquidi	24
2.8 Equazione della logistica con ritardo	25
2.9 Riflesso pupillare alla luce	27
2.10 Esempio di interesse dei numeri complessi	30
2.10.1 Modello lineare per la sintesi delle proteine	31
2.11 Profondità ottimale di una cantina	33
2.12 Identificazione della trasmissività termica di un corpo	34
2.13 Modello di formazione di biobarriere	35
3 Procedura di identificazione	38
3.1 Procedimento di fitting	39
3.2 Problemi matematici	40
3.2.1 Calcolo del gradiente	40

4	Modelli a compartimenti	42
4.1	Studio dell'azione di un farmaco	42
4.2	Concentrazione del piombo nel corpo	44
4.3	Diffusione	47
4.4	Propagazione dell'AIDS	49
4.4.1	I modello	49
4.4.2	II modello	51
4.5	Cinetica dei traccianti	52
4.6	Livelli trofici in un ecosistema	55
5	Modelli discreti	57
5.1	Modello storico	57
5.1.1	Soluzione	57
5.2	Duplicazione di cellule	59
5.2.1	Equazione non omogenea	60
5.3	Equazioni lineari a coefficienti costanti	61
5.3.1	Esempio 1	62
5.3.2	Esempio 2	62
5.4	Razionamento dell'acqua	63
5.5	Un modello relativo alle cellule del sangue	64
5.5.1	Modello matematico	65
5.6	Modello discreto predatore-preda	70
5.6.1	Effetto butterfly	71
6	Ecologia matematica	73
6.1	Modelli di accrescimento	75
6.1.1	Studio matematico di una popolazione omogenea	78
7	Reazioni biochimiche	81
7.1	Cinetica chimica; legge di massa azione	81
7.2	Stabilità dei sistemi differenziali del primo ordine	84
7.2.1	Autovalori reali	89
7.2.2	Autovalori complessi	90
7.2.3	Comportamento globale a partire dall'informazione locale	91
7.2.4	Oscillazioni in sistemi chimici	95
7.3	Cinetica enzimatica	97
8	Elementi di genetica ed evoluzione	105
8.1	Alcune nozioni di base	105
8.2	Inbreeding	111
8.3	Selezione naturale	112
8.4	Genetica dei batteri: plasmidi	116

9	Biologia computazionale	119
9.1	Introduzione alla similarità tra sequenze	121
9.1.1	Motivazione biologica per studiare la sequence similarity	121
9.1.2	Il problema dell'allineamento delle stringhe	123
9.1.3	Un primo algoritmo per l'allineamento ottimale	124
9.1.4	Allineamento ottimale mediante la programmazione dinamica	125
9.1.5	Analisi della complessità	127
9.2	Problema protein folding	127
10	Alcuni commenti conclusivi	131
A	Elementi di calcolo combinatorio	134
A.1	Principi di base nel conteggio	134
A.2	Permutazioni di insiemi	139
A.3	Combinazioni di insiemi	141
A.4	Principio dei cassetti	145
A.5	Cicli di una permutazione	147
A.6	Quadrati latini	149
A.7	Principio di inclusione-esclusione	151
A.7.1	Scombussolamenti	154
A.8	Relazioni ricorrenti	156
A.9	Partizioni di un numero naturale	159
B	Elementi di teoria dei grafi	161
B.1	Concetti e definizioni di base	161
B.1.1	Grafo completo	164
B.1.2	Grafo bipartito	165
B.1.3	Grafi isomorfi	165
B.1.4	Sottografi	166
B.1.5	Cammini e cicli in un grafo	166
B.1.6	Connessione e componenti di un grafo	167
B.1.7	Sentieri euleriani	168
B.1.8	Grafi hamiltoniani	169
B.1.9	Alberi, alberi ricoprenti	171
B.1.10	Alberi in chimica organica	172
B.1.11	Cammini ottimali	172
B.2	Grafi orientati	175
B.2.1	Grafi orientabili	177
B.2.2	Alberi orientati	177
B.2.3	Matrice di adiacenza di un grafo	178
B.2.4	Matrice di incidenza di un grafo	179
B.3	Colorazione di un grafo	180
B.4	Formula di Eulero per i grafi planari	181
B.5	Problema del massimo flusso	182

C	Elementi di Probabilità e Statistica	185
C.1	Calcolo delle probabilità	185
C.1.1	Esempi di spazi campionari	185
C.1.2	Probabilità definite su eventi	187
C.1.3	Probabilità condizionata	189
C.1.4	Eventi indipendenti	191
C.1.5	Teorema di Bayes	192
C.1.6	Alcune applicazioni	194
C.1.7	Test diagnostici e rischio relativo	207
C.2	Variabili aleatorie	210
C.2.1	Valore medio e varianza di una variabile aleatoria	215
C.2.2	Variabili aleatorie con distribuzione congiunta	220
C.3	Modelli di probabilità discreti e continui	237
C.3.1	Distribuzione normale	239
C.3.2	Distribuzione normale bivariata	244
C.3.3	Distribuzioni associate con le prove di Bernoulli	246
C.3.4	Distribuzioni associate con i processi di Poisson	255
C.3.5	Distribuzione beta	264
C.3.6	Distribuzione Chi-quadrato	266
C.3.7	Distribuzione t di Student	266
C.3.8	Distribuzione F	267
C.3.9	Distribuzione di Cauchy	268
C.3.10	Distribuzione di Pareto	269
C.3.11	Distribuzione log-normale	270
C.3.12	Distribuzione logistica	271
C.4	Funzione generatrice e funzione caratteristica	271
C.4.1	Funzione caratteristica	273
C.4.2	Formula di inversione	275
C.5	Statistica	276
C.5.1	Elementi introduttivi	276
C.5.2	Statistica descrittiva	283
C.5.3	Analisi della varianza	292
C.5.4	Regressione e correlazione	295
C.5.5	Metodi bootstrap e jack-knife	303
	Bibliografia	306

A theory has only the alternative of being right or wrong.
A model has a third possibility: it may be right, but irrelevant.
Manfred Eigen

Capitolo 1

Nozioni di base

Un *modello*, dal latino *modulus* (diminutivo di *modus*, misura), è un oggetto, o un concetto, che è usato per rappresentare qualcosa d'altro¹.

I modelli sono costruiti ed usati perché essi possono avere caratteristiche desiderabili che sono assenti nell'originale (il *prototipo*); ad esempio un modello può essere meno costoso, più facilmente manipolabile e controllabile dell'originale.

La costruzione di modelli concettuali è una parte essenziale della nostra interazione con il mondo e la base della indagine scientifica.

In particolare, un *modello matematico* è un modello che ha come componenti concetti matematici, come costanti, variabili, funzioni, equazioni, . . .²

La *biomatematica* consiste nel rappresentare i *sistemi biologici* mediante sistemi (*modelli*) matematici.

La *matematica*: linguaggio della ricerca scientifica.

Il tratto caratteristico della matematica è quello di usare concetti astratti ed idealizzati.

Le nozioni, ad esempio, di “retta”, “numero” non indicano oggetti reali, particolari, ma modelli immaginari di oggetti esistenti in natura.

Anche in medicina, in chimica, . . . , si usano astrazioni; ad esempio, il “paziente”, il “metabolismo”, l’“ormone”, la “molecola”, . . .

L’astrazione permette di costruire *modelli* (descrizioni) di validità ed utilità generali.

Il *modello astratto* permette, eliminando i dettagli concreti, particolari, di semplificare lo studio del sistema considerato, evidenziando gli aspetti di maggiore interesse.

¹La parola ‘modello’ implica originariamente un cambiamento di scala nella sua rappresentazione. Attualmente, tale significato rimane nel senso che un modello, ad esempio matematico, rappresenta un cambiamento sulla scala di astrazione: per ottenere il modello certi particolari vengono rimossi e vengono introdotte delle semplificazioni. Per una discussione più approfondita sul concetto di modello si veda ad esempio [7], [66].

²*Mathematical modeling is an attempt to describe some part of the real world in mathematical terms. It is an endeavor as old as antiquity but as modern as tomorrow's newspaper. It has led to some good mathematical models and some bad ones, which are best forgotten. Sometimes mathematical models have been welcomed with great enthusiasm—even when their value was uncertain or negligible; other times good mathematical models have been greeted with indifference, hostility, or ridicule. Mathematical models have been built in the physical, biological, and social sciences. The building blocks for these models have been taken from calculus, algebra, geometry, and nearly every other field within mathematics. In short, mathematical modeling is a rich and diverse activity with many interesting aspects.* ([138])

Il valore di un modello è determinato dall'utilità che esso presenta nello studio del mondo reale.

1.1 Interesse dei modelli matematici

Il modello matematico permette:

- di predire l'evoluzione di un sistema biologico in funzione di stimoli diversi, senza rifare le esperienze, o in situazioni non verificabili sperimentalmente;
- di agire sul sistema, proponendo (mediante la teoria del controllo ottimo) la definizione di terapie ottimali;
- di formulare e validare quantitativamente ipotesi biologiche;
- di indagare le proprietà reologiche (elasticità, viscosità, plasticità, eccetera) dei materiali biologici, allo scopo di ottenere simulazioni artificiali (protesi);
- di ricostruire segnali (elettrocardiografia, encefalografia, miografia), oggetti tridimensionali da sezioni trasversali (TAC) (interventi non invasivi);
- rispetto ad un modello fisico è meno costoso.

1.2 Difficoltà nella costruzione e nell'uso di un modello matematico

- Importanza dei dati sperimentali; possibile inadeguatezza.
- Modello matematico troppo complicato (impossibilità o difficoltà per la risoluzione del modello matematico).
- Importanza della risoluzione numerica (simulazione su calcolatore).
- Difficoltà di collaborazione tra teorici e sperimentali.

1.3 Generalità sui modelli matematici

I modelli matematici possono essere distinti, per comodità di trattazione, nei seguenti due tipi:

Modelli di conoscenza : sono ottenuti traducendo matematicamente le leggi fisiche, chimiche, alle quali obbedisce il sistema reale studiato (conservazione della massa, della quantità d'energia, di moto, eccetera). Tali leggi sono del resto esse stesse dei modelli ormai accettati.

Modelli di simulazione (Black box): ignorano i meccanismi fisici, chimici intrinseci al sistema e propongono a priori delle equazioni, che occorre "aggiustare" mediante un processo di identificazione, a partire dai dati sperimentali.

Nella pratica, si è spesso in una situazione intermedia tra i due casi precedenti, in quanto i modelli di conoscenza esigono che il fenomeno sia perfettamente conosciuto e che le leggi alle quali esso obbedisce siano ben quantificate.

Per uno stesso fenomeno, si possono naturalmente avere *differenti* modelli, basati su *approssimazioni* differenti.

Gli obiettivi della ricerca forniscono in generale i criteri per una scelta particolare. Decisamente importante in questa fase la collaborazione tra il matematico ed lo sperimentatore. In maniera schematica si ha:

Ruolo dello sperimentale: porre problemi, fornire dati sperimentali, controllare i risultati forniti dal matematico.

Ruolo del matematico: ipotizzare modelli, risolverli, perfezionarli sulla base del confronto con i risultati sperimentali, suggerire opportune sperimentazioni.

La costruzione di un *buon* modello è il risultato di un lavoro *interdisciplinare* (biologi, matematici, fisici, informatici, ...) ³.

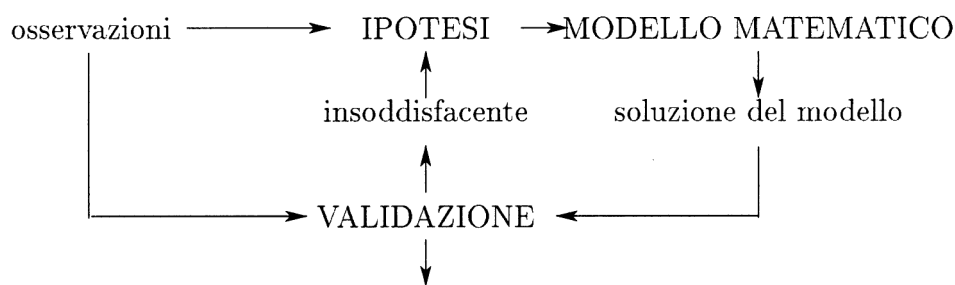


Figura 1.1: Processo di costruzione di un modello matematico.

Nel paragrafo successivo si analizzano le tappe per la costruzione di un modello matematico assumendo come esemplificazione una applicazione nella fisiologia.

1.4 Passi principali nello studio di un problema in biomeccanica

1. Studio della morfologia dell'organismo, dell'anatomia dell'organo, dell'istologia del tessuto e della struttura e microstruttura, per conoscere la configurazione geometrica dell'oggetto in studio.

³... Neither the chemist nor the mathematician is generally the optimal person to construct a mathematical model, as the model by its very nature lies at the interface between theory and observation.

To build the model, an iterative process of refinement is required, in which mathematical considerations motivate approximations that need to be checked against reality, and in which key chemical insights necessarily force levels of mathematical complexity.

It is exactly this need for iterative model construction that may motivate the collaboration of mathematicians and chemists, against the self-referential and conservative tendencies of each discipline.

... The model is both the interface between the disciplinary boundaries and the lingua franca between the cultures. (**Mathematical Challenges from Theoretical/Computational Chemistry**, National Science Foundation, 1995).

2. Determinazione delle proprietà dei materiali e dei tessuti. Difficoltà: non si può isolare il tessuto per i test, è difficile mantenere “in vivo” il tessuto in condizioni normali, le equazioni costitutive sono di tipo non lineare.
3. Sulla base delle leggi fondamentali della fisica (conservazione della massa, dell’energia, ...) e le equazioni costitutive dei materiali si derivano le equazioni differenziali o integrali che governano il fenomeno.
4. Si indaga l’ambiente in cui lavora l’organo, per ottenere informazioni significative per le condizioni al contorno.
5. Si risolvono i problemi matematici analiticamente o numericamente.
6. Si eseguono sperimentazioni per testare le soluzioni del problema matematico e per controllare se le ipotesi fatte nella teoria sono giustificate e, se lo sono, per trovare i valori numerici dei coefficienti indeterminati nelle equazioni costitutive.

L’interazione tra teoria e sperimentazioni deve essere iterativa.

Se il processo converge, allora si ha un successo nella comprensione sia qualitativa che quantitativa del problema.

1.5 Aspetti matematici nella costruzione di un modello

L’elaborazione di un modello matematico richiede, in generale, l’uso dei metodi statistici (*analisi dei dati*) per mettere in evidenza le variabili significative; oltre alle tecniche usuali, importante la *cluster analysis*, che permette di suddividere i soggetti in gruppi (clusters) omogenei in base a prefissati parametri.

Altre tecniche matematiche utilizzate nella costruzione e nella risoluzione di un modello:

- risoluzione analitica e numerica di sistemi di equazioni differenziali ordinarie o alle derivate parziali, equazioni integrali, ...
- identificazione dei parametri o delle funzioni nei sistemi;
- problemi di ottimizzazione e problemi di controllo.

Lo strumento matematico è potenziato dal *calcolatore*, caratterizzato da:

- *velocità di esecuzione*: possibilità di simulazione in tempo reale di fenomeni complicati (fluidodinamica, ...);
- *capacità di memoria*: possibilità di grossi archivi (data base, inquiring, information retrieval, word processor, ...).

1.6 Dinamica dei sistemi biologici

I fenomeni dinamici relativi ai sistemi biologici possono avvenire su scale temporali e spaziali estremamente varie.

Ad esempio, i mutamenti di conformazione in una molecola, che possono eventualmente influenzare un sistema vivente, avvengono tipicamente in un intervallo di $10^{-12} - 10^{-9}$ sec, mentre alcuni processi evolutivi hanno luogo su scale temporali geologiche dell'ordine di $10^{12} - 10^{16}$ sec. I processi della vita giocano entro tale enorme intervallo di tempi: una proteina può raggiungere uno stato attivo ('folded state') in meno di un secondo, i processi relativi al flusso nei nefroni nei reni hanno luogo in un tempo dell'ordine di più secondi, e le ossa in un mammifero sono rimodellate (sotto l'azione di sforzi) su un periodo di anni.

In modo analogo, i processi vitali e i sistemi biologici si organizzano su scale spaziali che vanno da quelle che caratterizzano le singole molecole biologiche, $\sim 10^{-9}$ m, a quelle degli ecosistemi planetari $\sim 10^7$ m. Entro tale intervallo gli organismi viventi e i fenomeni interessati nei processi della vita si organizzano a livello di varie scale: una cellula eucariota si estende spazialmente su un range di 10^{-5} m, la dimensione di vari organi può essere dell'ordine di 10^{-2} m, e l'organizzazione spazio-temporale nell'ecologia di una regione isolata può avvenire su scale di 10^4 m. Gli organismi viventi possono variare più di 21 ordini di grandezza nella dimensione del corpo, a partire dal più piccolo microbo alla più grande balena⁴.

Le principali caratteristiche dei sistemi viventi sono le mutazioni temporali insieme con la creazione di un ordine spaziale a partire dal disordine. I sistemi viventi non sono generalmente in equilibrio termodinamico, ma usualmente lontani dall'equilibrio. Lo stato biologico è uno stato di organizzazione spazio-temporale che è una conseguenza di una complessa interazione tra le numerose componenti (molecolari) del sistema e le loro interazioni con l'ambiente attraverso flussi di energia e materia. Ne consegue che i sistemi viventi sono sistemi dissipativi e la loro dinamica può essere vista come una conseguenza del comportamento non lineare che deriva dall'intergioco tra il sistema e il suo ambiente.

La complessità di un qualunque sistema vivente, anche del più semplice, e il fatto che i sistemi viventi evolvono attraverso sistemi dinamici controllati da intricate interazioni tra i componenti del sistema e le forze (guida) dell'ambiente, portano, per una adeguata descrizione teorica, in maniera naturale all'introduzione di *modelli matematici*, che permettono di focalizzare l'attenzione su un numero ridotto di variabili e di interazioni.

Si tratta naturalmente di un approccio 'riduzionista', e come tale non scevro di pericoli, in quanto possono essere trascurate variabili importanti. La sua validità andrà in ultima analisi giudicata dalla sua abilità a riprodurre risultati sperimentali e dalla sua utilità nel guidare indagini sperimentali maggiormente focalizzate.

⁴"Life is amazing. Even the smallest bacterium is far more complex in its structure and function than any known physical system. The largest, most complex organisms, large mammals and giant trees, weigh more than 21 orders of magnitude more than the simplest microbes, yet they use basically the same molecular structures and biochemical pathways to sustain and reproduce themselves. From these incontrovertible observations, two fundamental features of life follow. The first is that biological diversity is largely a matter of size. The variety of sizes plays a central role in the ability of organisms to make their living in so many different ways that they have literally covered the earth, exploiting nearly all of its environments. The second consequence is that in order to achieve such diversity, organisms must adjust their structure and function to compensate for the geometric, physical, and biological consequences of being different sizes. The principles of mathematics and physics are universal, but their biological consequences depend on the size of the organism", [21].

It is comparatively easy to learn the calculus,
but is very difficult to turn biological problems into differential equations.
J. Maynard Smith

Capitolo 2

Esempi di modelli

2.1 Fissione binaria

Con *fissione binaria* si indica il processo di riproduzione di una cellula nel quale la cellula si divide in due cellule figlie, del tutto simili alla cellula genitrice.

(a) formulazione del problema

Si esegue il seguente esperimento: un numero fissato di cellule sono coltivate in un opportuno mezzo con sufficiente nutrimento e evitando sovraffollamento.

Viene calcolato il numero delle cellule nei successivi istanti t_1, t_2, \dots, t_n .

Si vuole predire, senza eseguire ulteriori sperimentazioni, la grandezza (size) di una popolazione costituita dallo stesso tipo di cellule e coltivate nelle medesime condizioni, dato il numero iniziale delle cellule.

(b) scopo del modello: ottenere una formula *quantitativa* che fornisca la grandezza della popolazione al tempo t quando tale grandezza è nota inizialmente al tempo $t = 0$.

(c) definizione del modello: il modello deve *mimare il cambiamento in grandezza di una popolazione reale di cellule*.

Vengono modellizzati solo i processi di *vita* e di *morte*.

Altre caratteristiche delle cellule reali, quali ad esempio il metabolismo, non sono modellizzate.

La popolazione “reale” di cellule è sostituita da una popolazione “ideale” di cellule identiche. Ogni cellula ideale si comporta come una cellula fisica “media” per quanto concerne la nascita e la morte.

Su un intervallo “sufficientemente piccolo”, ogni cellula ideale riproduce una frazione “costante” di se stessa per unità di tempo. Simultaneamente, un'altra frazione “costante” di ogni cellula è distrutta per unità di tempo.

Osserviamo che la grandezza della popolazione ideale può essere una *frazione*, mentre la popolazione reale è un intero non negativo.

Naturalmente, il modello proposto non è il solo possibile. Ad esempio, la velocità di riproduzione può variare con il tempo, in particolare dalle risorse (nutriente) disponibili alla popolazione (si veda il successivo paragrafo).

È il confronto con i dati sperimentali e i risultati previsti dal modello a fornire un test per una scelta del modello più conveniente.

(d) **variabili di interesse** Allo scopo di tradurre il modello in termini matematici, si introducono le seguenti notazioni:

- t = una variabile continua che indica il tempo ($0 \leq t < \infty$);
- $N(t)$ = la grandezza della popolazione ideale di cellule al tempo t ;
- β = la frazione di una cellula ideale che è prodotta da ciascuna cellula per unità di tempo. La frazione è una costante su un intervallo di tempo sufficientemente piccolo;
- δ = la frazione di una cellula ideale che è distrutta per unità di tempo; anche tale frazione è una costante su un intervallo di tempo sufficientemente piccolo;

(e) **modello matematico**

L'aumento della popolazione in un intervallo "piccolo" di tempo Δt è dato da

$$\beta N \Delta t + O(\Delta t)$$

ove $O(\Delta t)$ è una funzione di Δt tale che

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{O(\Delta t)}{\Delta t} = 0$$

Analogamente, la diminuzione della popolazione è data da

$$-\delta N \Delta t + O(\Delta t)$$

Pertanto, il cambiamento totale della popolazione nell'intervallo $(t, t + \Delta t)$ è dato da

$$N(t + \Delta t) - N(t) = (\beta - \delta) N \Delta t + O(\Delta t) \quad (2.1)$$

Dividendo ambo i membri di (2.1) per Δt e passando al limite per $\Delta t \rightarrow 0$ si ha

$$\frac{dN}{dt} = (\beta - \delta) N \quad \text{modello matematico} \quad (2.2)$$

(f) **risoluzione del modello matematico**

Separando nell'equazione (2.2) le variabili, si ha

$$\frac{dN}{N} = (\beta - \delta) dt$$

e integrando da $t = 0$ e $t = t_1$:

$$\int_0^{t_1} \frac{dN}{N} = (\beta - \delta) \int_0^{t_1} dt \Rightarrow \ln \frac{N(t_1)}{N(0)} = (\beta - \delta) t_1$$

da cui

$$N(t) = N(0) e^{(\beta - \delta)t} \quad (2.3)$$

(g) utilità del modello matematico

Il modello contiene due *parametri* β e δ . In realtà, si ha il solo parametro essenziale

$$k = \beta - \delta = \frac{1}{N} \frac{dN}{dt}$$

detto *velocità* (rate) di accrescimento frazionale (o specifico).

Il modello (2.3) può essere riscritto nella forma

$$N(t) = N(0)e^{kt} \quad (2.4)$$

Il parametro k può essere determinato a partire dai risultati sperimentali determinati nel passo (a) mediante un processo di fitting.

Una volta stimato il parametro k , il modello (2.4) fornisce una risposta alla richiesta fornita nel passo (b).

Per la stima dei singoli parametri β e δ sono necessari altri dati sperimentali; ad esempio, dati riguardanti il *tempo medio di generazione* T_g , ossia il tempo medio richiesto per una cellula a dividersi.

Se nel calcolo di T_g si trascura la morte delle cellule, si ha

$$N(T_g) = 2N(0) = N(0)e^{\beta T_g} \quad \Rightarrow \quad \beta = \frac{\log 2}{T_g}$$

Le popolazioni descritte da (2.4) sono dette in *log phase*. Tale tipo di aumento è mostrato ad esempio da colonie di batteri nel primo stadio di accrescimento. In realtà, una popolazione di batteri non aumenta indefinitamente¹, a causa di mancanza di spazio, di ossigeno, di nutrienti, o al cambiamento nella concentrazione di pH.

Pertanto, il modello (2.4) non è, in generale, valido per descrivere l'accrescimento di popolazioni su intervalli “lunghi” di tempo.

2.2 Crescita di una popolazione di batteri in un chemostato

Viene detto *chemostato* una modalità (una apparecchiatura) per mantenere una popolazione di batteri (o altri organismi) ad un livello che permetta un opportuno costante prelievo. In pratica, si tratta di rifornire opportunamente di nutriente la popolazione per bilanciare il suo consumo.

Con riferimento alla Figura (schematica) 2.1, viene immessa ad una fissata velocità di flusso (F) una soluzione di nutriente nella camera di accrescimento ove sono coltivati i batteri. Una valvola permette l'uscita del prodotto di accrescimento alla medesima velocità, in maniera che il volume (V) della coltura rimanga costante.

Si tratta di progettare il sistema in modo da

¹ *The mathematics of uncontrolled growth are frightening. A single cell of the bacterium E. coli would, under ideal circumstances, divide every twenty minutes. That is not particularly disturbing until you think about it, but the fact is that bacteria multiply geometrically: one become two, two become four, four become eight, and so on. In this way, it can be shown that in a single day, one cell of E. coli could produce a super-colony equal in size and weight to entire planet earth* (M. Crichton (1969), *The Andromeda Strain*).

1. La velocità di flusso non sia troppo grande da causare il 'lavaggio' della coltura e la sua eliminazione.
2. L'apporto del nutriente sia sufficientemente rapido da permettere un accrescimento normale della coltura.

Le variabili che si possono scegliere appropriatamente sono: la concentrazione del nutriente, la velocità di flusso, e la dimensione della camera di accrescimento.

Per un approfondimento delle nozioni introdotte nel seguito si veda ad esempio [177], [182], ove è possibile trovare interessanti generalizzazioni, in particolare al caso in cui nel reattore sono presenti più popolazioni di batteri, eventualmente in competizione (per la ricerca del nutrimento) tra loro.²

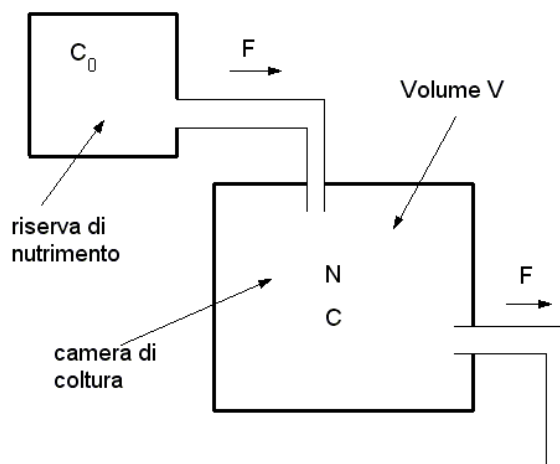


Figura 2.1: Chemostato

2.2.1 Formulazione di un modello matematico

Le quantità che interessano il sistema sono riassunte nella Tabella 2.1 con l'indicazione delle corrispondenti dimensioni.

Alla base del modello matematico vi sono alcune ipotesi.

1. La camera di coltura è opportunamente 'agitata' (stirred) in maniera che le variazioni spaziali nelle concentrazioni di nutriente e di batteri possono essere trascurate e di conseguenza la dinamica del sistema può essere descritta da equazioni differenziali ordinarie.

²Il modello del chemostato può essere utilizzato ad esempio come modello in vitro per lo studio del meccanismo che controlla la microflora dell'intestino([64], [65]).

quantità	simbolo	dimensioni
concentrazione nutriente camera di accrescimento	C	Massa/Volume
concentrazione nutriente serbatoio di riserva	C_0	Massa/Volume
densità popolazione batteri	N	Numero/Volume
costante di produzione (yield)	$Y = 1/\alpha$	Numero batteri/Numero nutrienti
volume della camera di accrescimento	V	Volume
velocità di flusso in/out	F	Volume/Tempo

Tabella 2.1: Parametri del chemostato.

Possiamo allora incominciare a descrivere la dinamica della densità N dei batteri. La variazione di N nella camera di coltura dipende dal bilancio tra il numero di batteri che si formano dalla riproduzione della popolazione e il numero dei batteri che fluiscono fuori dalla camera. Indicando con K la velocità di riproduzione dei batteri si ha

$$\begin{array}{ccccc} \frac{dN}{dt} & = & KN & - & FN \\ \text{velocità di cambiamento} & & \text{riproduzione} & & \text{flusso d'uscita} \\ \text{dei batteri} & & & & \end{array} \quad (2.5)$$

Per procedere introduciamo le seguenti ulteriori ipotesi

2. Anche se nella realtà il mezzo nutriente può essere composto da più componenti, si suppone, per motivi di semplificazione del modello, che il mezzo possa essere identificato ad una sola componente che determina la velocità di accrescimento della coltura.
3. La velocità di accrescimento della popolazione dipende dalla disponibilità del nutriente attraverso una relazione $K = K(C)$ da modellizzare.

Possiamo ora tentare di scrivere un'equazione per la descrizione della dinamica della concentrazione C nella camera di accrescimento, tenendo conto che essa dipende dal flusso nella camera, dall'assorbimento da parte dei batteri e dal flusso fuori dalla camera.

Assumendo che

4. l'assorbimento del nutrimento sia un risultato della riproduzione e che α unità di nutriente siano consumate per produrre un'unità di incremento della popolazione ($Y = 1/\alpha$ è chiamata *yield*, produzione)

si può ipotizzare la seguente equazione

$$\frac{dN}{dt} = -\alpha K(C)N - FN + FC_0 \quad (2.6)$$

In realtà, analizzando le *dimensioni* dei termini nelle equazioni, si constata che le equazioni (2.5), (2.6) non sono matematicamente corrette.

Infatti, il termine dN/dt ha dimensione [numero/(volume × tempo)] come pure il termine $K(C)$ [1/tempo] N [numero/volume], mentre il termine F [volume/tempo] N [numero/volume] ha dimensione [numero/volume].

Un modo per sistemare l'equazione potrebbe consistere nel dividere il termine FN per una quantità con dimensioni di volume, ad esempio si potrebbe considerare FN/V come una

correzione appropriata. Osserviamo che FN è il *numero* dei batteri che escono per unità di tempo, mentre FN/V è l'effettiva *densità* dei batteri che escono per unità di tempo.

Applicando un'analisi analoga all'equazione (2.6), si arriva alle seguenti versioni corrette delle equazioni

$$\frac{dN}{dt} = K(C)N - \frac{FN}{V} \quad (2.7)$$

$$\frac{dC}{dt} = -\alpha K(C)N - \frac{FC}{V} + \frac{FC_0}{V} \quad (2.8)$$

Naturalmente, il fatto che un'equazione sia dimensionalmente consistente non implica che essa sia fisicamente consistente, ossia sia conseguenza di principi fisici.

Alla base di problemi, come il chemostato, ove vi sono sostanze che vengono trasportate da un compartimento ad un altro, un buon punto di partenza per scrivere un modello matematico è il principio fisico della *conservazione della massa* o di *conservazione del numero delle particelle*. Allora osservando che NV è il numero di batteri nella camera e CV è la massa di nutriente nella camera, si ha

$$\frac{d(NV)}{dt} = K(C)NV - FN \quad (2.9)$$

$$\frac{d(CV)}{dt} = -\alpha K(C)NV - FC + FC_0 \quad (2.10)$$

da cui, supponendo V costante, si riottengono le equazioni (2.7), (2.8) che possono quindi essere ritenute *corrette*.

2.2.2 Modellizzazione della velocità di riproduzione

E' ragionevole supporre che la velocità di accrescimento K dei batteri dipenda dalla quantità disponibile di nutriente. La forma di tale dipendenza *deve* essere determinata sulla base di dati sperimentali e/o in base alla comprensione del meccanismo con il quale il nutriente è assorbito dai batteri. Rinviamo ad esempio a [44] (Appendice C) per una discussione più appropriata si può assumere come descrizione del meccanismo di assorbimento la seguente funzione iperbolica

$$K(C) = \frac{K_{\max}C}{K_n + C} \quad (2.11)$$

che per valori di C 'piccoli' equivale a una proporzione diretta, mentre per valori 'grandi' ha una limitazione superiore K_{\max} . Per $C = K_n$ si ha $K(C) = \frac{1}{2}K_{\max}$.

In definitiva il modello può essere riassunto come segue

$$\frac{dN}{dt} = \left(\frac{K_{\max}C}{K_n + C} \right) N - \frac{FN}{V} \quad (2.12)$$

$$\frac{dC}{dt} = -\alpha \left(\frac{K_{\max}C}{K_n + C} \right) N - \frac{FC}{V} + \frac{FC_0}{V} \quad (2.13)$$

Nel modello N e C sono le *variabili*, mentre K_{\max} , K_n , F , V , α , C_0 sono i *parametri*.

Nello studio del modello è importante conoscere quali sono i parametri indipendenti ossia i *gradi di libertà* del modello. Questo può essere ottenuto mediante un'*analisi dimensionale* delle equazioni. Per un approfondimento di tale tecnica si veda ad esempio [43] (Appendice B).

2.2.3 Analisi dimensionale delle equazioni

Con riferimento alla Tabella 2.1 le quantità interessate all'esperimento del chemostato sono specificate in termini di unità convenzionali, scelte per lo più in maniera arbitraria. Ad esempio, una densità di 10^5 cellule per litro può essere scritta in uno dei seguenti modi (equivalenti)

$$\begin{aligned} N &= 10^5 \text{ cellule/litro} \\ &= 1 \text{ (unità di } 10^5 \text{ cellule)/litro} \\ &= 100 \text{ cellule/millilitro} \\ &= N^* \hat{N} \end{aligned}$$

ove si è separata la quantità misurata in due parti: un numero N^* , che non ha dimensioni, e una quantità \hat{N} che rappresenta le unità di misura e che indica le dimensioni fisiche. I valori $10^5, 1, 100, N^*$ si riferiscono alla stessa osservazione ma in termini di scale differenti. Nella dinamica del sistema N e N^* possono cambiare, mentre \hat{N} rimane costante, in corrispondenza al fatto che la scala delle misure non cambia.

Ognuna delle variabili originali può essere espressa in maniera analoga

$$\begin{array}{rclcl} \text{quantità misurata} & = & \text{scalare} & \times & \text{dimensioni} \\ N & = & N^* & \times & \hat{N} \\ C & = & C^* & \times & \hat{C} \\ t & = & t & \times & \tau \end{array}$$

Come vedremo nel seguito, scegliendo opportunamente le dimensioni \hat{C}, τ, \hat{N} è possibile formulare il modello in termini delle *variabili adimensionate* C^*, N^*, t^* in forma più semplice e soprattutto con un numero minore di parametri.

Sostituendo le espressioni $N^* \hat{N}, C^* \hat{C}, t^* \tau$ nelle equazioni (2.12), (2.13) e tenendo conto del fatto che \hat{N}, \hat{C}, τ sono costanti indipendenti dal tempo, si ottiene

$$\frac{d(N^* \hat{N})}{d(t^* \tau)} = \left(\frac{K_{\max} C^* \hat{C}}{K_n + C^* \hat{C}} \right) N^* \hat{N} - \frac{F}{V} (N^* \hat{N}) \quad (2.14)$$

$$\frac{d(C^* \hat{C})}{d(t^* \tau)} = -\alpha \left(\frac{K_{\max} C^* \hat{C}}{K_n + C^* \hat{C}} \right) N^* \hat{N} - \frac{F C^* \hat{C}}{V} + \frac{F C_0}{V} \quad (2.15)$$

da cui moltiplicando ambo i membri per τ e dividendo rispettivamente per \hat{N} e \hat{C} si ottiene

$$\frac{dN^*}{dt^*} = \tau K_{\max} \left(\frac{C^*}{K_n / \hat{C} + C^*} \right) N^* - \frac{\tau F}{V} N^* \quad (2.16)$$

$$\frac{dC^*}{dt^*} = \left(\frac{-\alpha \tau K_{\max} \hat{N}}{\hat{C}} \right) \left(\frac{C^*}{K_n / \hat{C} + C^*} \right) N^* - \frac{\tau F}{V} C^* + \frac{\tau F C_0}{V \hat{C}} \quad (2.17)$$

Tali equazioni suggeriscono la seguente scelta per le scale τ, \hat{C}, \hat{N}

$$\tau = \frac{V}{F}, \quad \hat{C} = K_n, \quad \hat{N} = \frac{K_n}{\alpha \tau K_{\max}}$$

Naturalmente, altre scelte sono possibili, ma è possibile vedere (esercizio) che la scelta precedente porta al minimo numero di parametri. Più precisamente, posto

$$\alpha_1 = (\tau K_{\max}) = \frac{VK_{\max}}{F}, \quad \alpha_2 = \frac{\tau FC_0}{V\hat{C}} = \frac{C_0}{K_n}$$

si ha, eliminando per comodità di scrittura gli asterischi

$$\frac{dN}{dt} = \alpha_1 \left(\frac{C}{1+C} \right) N - N \quad (2.18)$$

$$\frac{dC}{dt} = - \left(\frac{C}{1+C} \right) N - C + \alpha_2 \quad (2.19)$$

Il risultato mostra che il modello ha *due gradi di libertà*. In Figura 2.2 è mostrata una soluzione

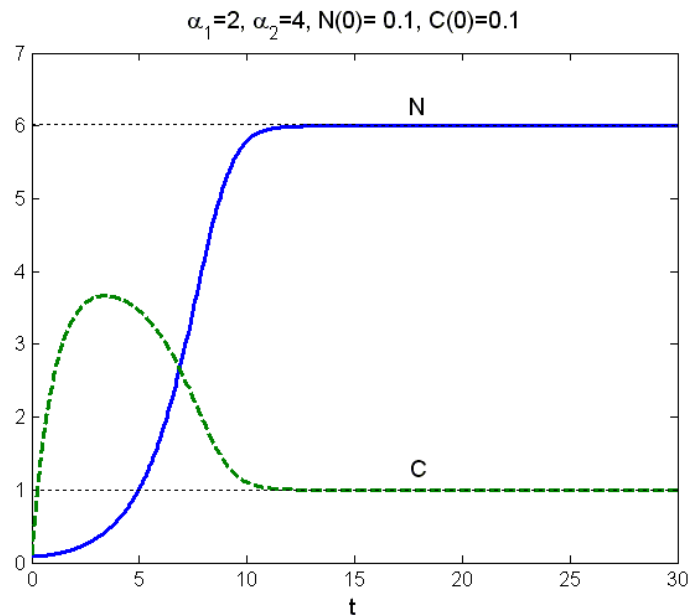


Figura 2.2: Soluzioni (adimensionate) del modello del chemostato.

particolare ottenuta numericamente mediante il seguente programma in Matlab.

```
function chemostato
AL1=2;AL2=4;
N0=0.1; C0=0.1;
% inizialmente reattore 'vuoto'
% provare anche
% AL1=1.5;AL2=7;
% N0=0.1; C0=7;
% inizialmente 'alta' concentrazione nella riserva e
% popolazione batteri 'nulla'
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
```

```

% AL1=1.1;AL2=20;
% NO=0.1; CO=20;
% flusso 'forte'; inizialmente 'alta' concentrazione nella riserva e
% popolazione batteri 'nulla'
%%%%%%%%
% AL1=20;AL2=0.06;
% NO=0.01; CO=0.01;
% flusso 'debole'; inizialmente reattore 'vuoto'
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

options = odeset('RelTol',1e-6,'AbsTol',1e-6);

[t,y]=ode45(@chemostat,[0 30],[0.1 0.1],options,AL1,AL2);
%

plot(t,y)

function dydt=chemostat(t,NC,AL1,AL2)
dydt=[AL1*(NC(2)*NC(1))/(1+NC(2))-NC(1);
      -NC(2)*NC(1)/(1+NC(2))-NC(2)+AL2];

```

I risultati mostrano, per i particolari valori assunti per le condizioni iniziali e per i parametri, l'esistenza di una *soluzione stazionaria*.

2.2.4 Soluzioni stazionarie

Una soluzione stazionaria (*steady state*) è una situazione nella quale il sistema appare rimanere invariato, ossia, nel caso specifico i valori delle variabili di stato (*state variables*): densità dei batteri e la concentrazione nel chemostato sono costanti, anche se le particelle del mezzo nutriente continuano a entrare, lasciare e essere consumate. L'esistenza di tali situazioni è ovviamente di grande interesse in quanto nelle applicazioni si è interessati a mantenere la coltura a livelli opportuni. Per un approfondimento delle considerazioni introduttive introdotte nel seguito si veda il successivo Capitolo 7 e, ad esempio, [43], [44].

Le eventuali soluzioni stazionarie del modello si ottengono ponendo uguali a zero le derivate

$$\frac{dN}{dt} = 0 \quad (2.20)$$

$$\frac{dC}{dt} = 0 \quad (2.21)$$

e sono quindi le soluzioni del seguente sistema (non lineare)

$$F(\bar{N}, \bar{C}) = \alpha_1 \left(\frac{\bar{C}}{1 + \bar{C}} \right) \bar{N} - \bar{N} = 0 \quad (2.22)$$

$$G(\bar{N}, \bar{C}) = - \left(\frac{\bar{C}}{1 + \bar{C}} \right) \bar{N} - \bar{C} + \alpha_2 = 0 \quad (2.23)$$

Dalla (2.22) si ha

$$\bar{N} = 0 \quad (2.24)$$

$$\text{oppure } \frac{\bar{C}}{1 + \bar{C}} = \frac{1}{\alpha_1} \Rightarrow \bar{C} = \frac{1}{\alpha_1 - 1} \quad (2.25)$$

Dall'equazione (2.23), se $\bar{N} = 0$ si ha $\bar{C} = \alpha_2$; d'altra parte, se $\bar{N} \neq 0$, si ha

$$\left(\frac{\bar{C}}{1 + \bar{C}} \right) \bar{N} = \alpha_2 - \bar{C} \quad (2.26)$$

e utilizzando (2.25) si ha

$$\bar{N} = \frac{1 + \bar{C}}{\bar{C}} (\alpha_2 - \bar{C}) = \alpha_1 (\alpha_2 - \bar{C})$$

Si può quindi concludere che vi sono i seguenti due stati stazionari

$$(\bar{N}_1, \bar{C}_1) = \left(\alpha_1 \left(\alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1 - 1} \right), \frac{1}{\alpha_1 - 1} \right) \quad (2.27)$$

$$(\bar{N}_2, \bar{C}_2) = (0, \alpha_2) \quad (2.28)$$

Mentre la seconda situazione è priva di interesse pratico, in quanto corrisponde a coltura vuota, la prima situazione può avere rilevanza, purché sia biologicamente realistica. Per questo i due valori (\bar{N}_1, \bar{C}_1) devono essere positivi e quindi

$$\alpha_1 > 1 \quad (2.29)$$

$$\alpha_2 > \frac{1}{\alpha_1 - 1} \quad (2.30)$$

Tenendo conto del significato dei parametri α_1 e α_2 , la condizione (2.29) equivale alla seguente condizione sui parametri originali

$$\frac{1}{K_{\max}} < \frac{V}{F} \quad (2.31)$$

mentre la (2.30) può essere scritta nel modo seguente

$$\frac{C_0}{K_n} > \bar{C}_1 \quad (2.32)$$

da cui

$$C_0 > \hat{C} \bar{C}_1 = \bar{C} \quad (2.33)$$

che esprime il fatto 'intuitivo' che la concentrazione del nutriente entro la camera di coltura non può superare la concentrazione del serbatoio di rifornimento.

Per interpretare la (2.31) osserviamo che K_{\max} rappresenta la velocità di riproduzione dei batteri (in presenza di quantità *illimitata* di nutriente) e quindi $1/K_{\max}$ è proporzionale al tempo di raddoppiamento (doubling-time) dei batteri. V/F è il tempo per sostituire l'intero volume di fluido nella camera di accrescimento con nuovo mezzo nutriente. L'equazione (2.31) dice quindi che il tempo di raddoppiamento dei batteri deve essere inferiore al tempo di svuotamento del serbatoio.

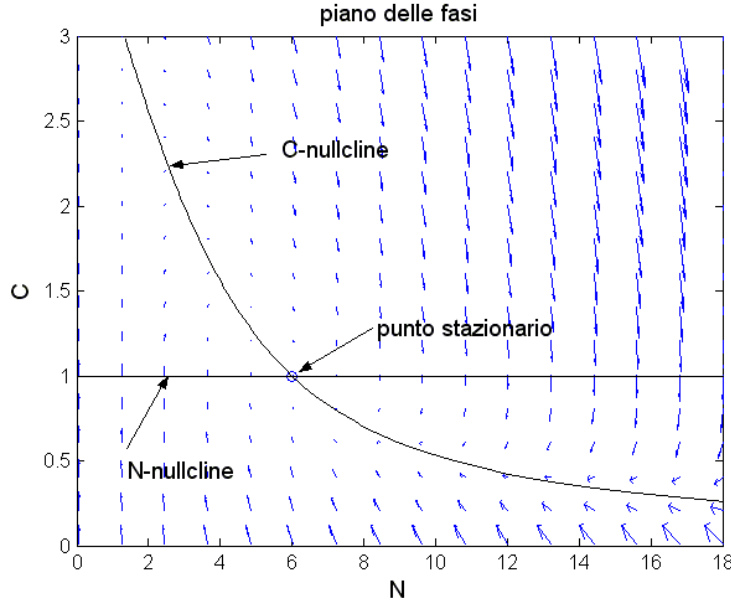


Figura 2.3: Piano delle fasi.

2.2.5 Stabilità dei punti stazionari

Dal punto di vista pratico è importante sapere se 'piccole' perturbazioni dei valori corrispondenti a un punto stazionario portano a 'drastici' cambiamenti nel comportamento del sistema, oppure sono destinati a smorzarsi. Nel secondo caso il punto stazionario viene detto *stabile*.

Vi sono differenti strumenti analitici per indagare la stabilità di un punto stazionario. In particolare si può *linearizzare* il sistema differenziale in un intorno del punto stazionario ed esaminare il comportamento delle soluzioni del sistema lineare.

Utilizzando notazioni più generali, consideriamo il sistema di equazioni differenziali del primo ordine

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y) \quad (2.34)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x, y) \quad (2.35)$$

ove $f(x, y), g(x, y)$ sono funzioni non lineari. Assumendo che (\bar{x}, \bar{y}) sia un punto stazionario, ossia che

$$f(\bar{x}, \bar{y}) = g(\bar{x}, \bar{y}) = 0 \quad (2.36)$$

consideriamo una *perturbazione* della soluzione stazionaria

$$x(t) = \bar{x} + \epsilon(t); \quad y(t) = \bar{y} + \delta(t)$$

Per sostituzione si ha

$$\begin{aligned} \frac{d(\bar{x} + \epsilon(t))}{dt} &= f(\bar{x} + \epsilon, \bar{y} + \delta) \\ \frac{d(\bar{y} + \delta(t))}{dt} &= g(\bar{x} + \epsilon, \bar{y} + \delta) \end{aligned}$$

da cui, sviluppando in serie e ricordando (2.36)

$$\begin{aligned}\frac{d\epsilon}{dt} &= f_x(\bar{x}, \bar{y})\epsilon + f_y(\bar{x}, \bar{y})\delta + \text{termini di ordine } \epsilon^2, \delta^2, \epsilon\delta \text{ e più elevati} \\ \frac{d\delta}{dt} &= g_x(\bar{x}, \bar{y})\epsilon + g_y(\bar{x}, \bar{y})\delta + \text{termini di ordine } \epsilon^2, \delta^2, \epsilon\delta \text{ e più elevati}\end{aligned}$$

Trascurando i termini di ordine superiore, si perviene al seguente sistema lineare

$$\begin{aligned}\frac{d\epsilon}{dt} &= a_{11}\epsilon + a_{12}\delta \\ \frac{d\delta}{dt} &= a_{21}\epsilon + a_{22}\delta\end{aligned}$$

In questo modo la questione della stabilità è ricondotta (in prima approssimazione) allo studio delle soluzioni di un sistema lineare e in ultima analisi allo studio degli autovalori λ_i della matrice

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_x & f_y \\ g_x & g_y \end{bmatrix}_{(\bar{x}, \bar{y})}$$

in quanto le soluzioni del sistema differenziale possono essere espresse come opportune combinazioni delle funzioni $e^{\lambda_i t}$.

Rinviando per un approfondimento ad esempio a [43], ci limitiamo ad osservare che nel punto stazionario (2.27) tali autovalori sono reali e negativi e pertanto si ha un *punto stazionario stabile* (raggiunto senza oscillazioni).

Il risultato è illustrato per i valori dei parametri $\alpha_1 = 2, \alpha_2 = 4$ in Figura 2.3 che riporta il corrispondente piano delle fasi, ossia il campo dei vettori $(dN/dt, dC/dt)$.

```
figure
plot(nbar,cbar,'o')
hold on
nbar=AL1*(AL2-(1/(AL1-1)));
cbar=(1/(AL1-1));
[nn,cc]=meshgrid(0.01*nbar:(2.99*nbar/15):3*nbar, 0.01*cbar:(2.99*cbar/15):3*cbar);
dn=AL1*nn.*cc./(cc+1)-nn;
dc=-nn.*cc./(cc+1)-cc+AL2;
quiver(nn,cc,dn,dc,0.5)
ccc=[cbar/10:3*cbar/100:cbar*3];
nnn=(AL2-ccc).*(1+ccc)./ccc;
plot(nnn,ccc,'k')
n5=[0 3*nbar];
c5=[(1/(AL1-1)) (1/(AL1-1))];
plot(n5,c5,'k')

axis([0 3*nbar 0 3*cbar])
```

2.3 Accrescimento di una popolazione strutturata

Consideriamo un modello ‘semplificato’ dell’accrescimento della popolazione umana, nel quale si tiene conto dell’età, ma si trascurano diversi fattori, quali la distinzione di sesso e la possibilità di emigrazione e di immigrazione.

Con $x_i(k)$ si indica il numero di individui che hanno i anni all’inizio dell’anno k , con b_i (*offspring coefficients*) il numero di figli prodotti annualmente da un individuo di anni i (si assume che i figli nascano all’inizio dell’anno), con s_i (*survival coefficients*) la frazione di individui di anni i che sopravvivono durante l’anno ($0 \leq s_i \leq 1$), con $y(k)$ la dimensione dell’intera popolazione all’inizio dell’anno k e con N l’età massima che si esamina.

Dal momento che i figli di età 1 all’inizio dell’anno $k+1$ devono essere nati da genitori di età i ($i = 1, 2, \dots, N$) nell’anno k , ne segue che

$$x_1(k+1) = b_1 x_1(k) + b_2 x_2(k) + \dots + b_N x_N(k) \quad (2.37)$$

Gli individui che hanno più di 1 anno all’inizio di un anno sono quelli che sono sopravvissuti durante l’anno precedente, e quindi sono invecchiati di un anno. Pertanto

$$x_{i+1}(k+1) = s_i x_i(k) \quad i = 1, 2, \dots, N-1 \quad (2.38)$$

Se si definisce il vettore $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_N]^T$ e la matrice

$$\mathbf{R}(t) = \begin{bmatrix} b_1 & b_2 & \dots & b_N \\ s_1 & 0 & & 0 \\ 0 & s_2 & \ddots & \vdots \\ \vdots & & \ddots & \ddots \\ 0 & \dots & s_{N-1} & 0 \end{bmatrix}$$

le equazioni (2.37), (2.38) possono essere espresse nella seguente forma vettoriale

$$\mathbf{x}(k+1) = \mathbf{R}\mathbf{x}(k)$$

Il comportamento della popolazione è determinato dalle proprietà, in particolare dagli autovalori, della matrice \mathbf{R} , chiamata *matrice di riproduzione* o anche *matrice di Leslie*³. Per un approfondimento si veda ad esempio [43].

La popolazione totale all’inizio dell’anno k -mo è data da

$$y(k) = x_1(k) + x_2(k) + \dots + x_N(k) \quad (2.39)$$

Nota la distribuzione iniziale della popolazione $x_1(0), i = 1, 2, \dots, N$, le relazioni ricorrenti precedenti descrivono l’evoluzione della popolazione.

```
function [y,x]=humpo(x,b,s)
% calcolo della popolazione da k a k+1
% x, b vettori riga di ordine N;
```

³Leslie, P.H. *On the use of matrices in certain population mathematics*, Biometrika, **33**, 183–212, 1945.

% s vettore riga di ordine N-1

```
N=length(x);
xold=x;
x(1)=b*xold';
x(2:N)=s(1:N-1).*xold(1:N-1);
y=sum(x);
```

Ponendo ad esempio

```
x=[10, 10, 10]; b=[0, 3/4, 1/4]; s=[1/2, 1/2]
```

si ottiene, ad esempio per $k = 3$, $y(3) = 9.375$ e per $k \rightarrow \infty$ la popolazione si estingue. Gli autovalori della corrispondente matrice di Leslie sono dati da

$$\lambda_1 = 0.6830, \quad \lambda_2 = -0.5000, \quad \lambda_3 = -0.1830$$

Al contrario, per

```
x=[0.1 10]; b=[1/2 1/2]; s=[1]
```

i corrispondenti autovalori della matrice di Leslie sono dati da

$$\lambda_1 = 1., \quad \lambda_2 = -0.5$$

e la popolazione converge al *punto fisso* $\bar{x}_1 = \bar{x}_2 = 3.4$.

Terminiamo, osservando che la matrice \mathbf{R} , ossia i coefficienti b_i e s_i , sono determinati sulla base di opportune osservazioni sperimentali (statistiche) ricavate dalla popolazione in esame. Naturalmente, tali valori possono dipendere dal tempo k .

2.4 Concentrazione di un farmaco

Il modello riguarda 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 $0, t_0, 2t_0, \dots$

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.

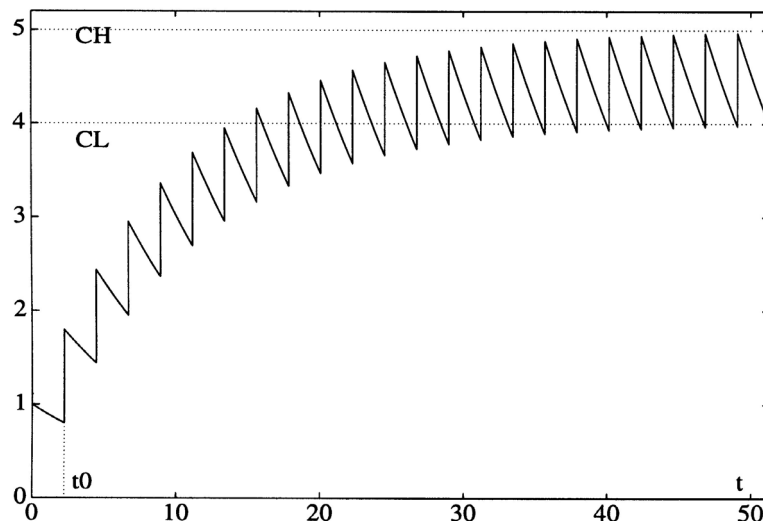


Figura 2.4: Concentrazione del farmaco negli intervalli successivi $[it_0, (i+1)t_0]$, $i = 0, 1, \dots$. Asintoticamente la concentrazione è compresa tra il livello di sicurezza C_H e il livello di efficacia C_L .

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

$$\frac{dC(t)}{dt} = -k C(t) \quad (2.40)$$

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 (2.40) è, come noto, la funzione

$$C(t) = C(0)e^{-kt} \quad 0 \leq t < \infty \quad (2.41)$$

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

$$C_{i-1}e^{-kt_0} = R_i \quad i = 1, 2, \dots \quad (2.42)$$

$$R_i + C_0 = C_i \quad i = 1, 2, \dots \quad (2.43)$$

dalle quali si ha

$$C_i = C_0 + C_{i-1}e^{-kt_0} \quad i = 1, 2, \dots \quad (2.44)$$

Per induzione si può mostrare facilmente che per un generico intero n si ha

$$C_n = C_0(1 + e^{-kt_0} + e^{-2kt_0} + \dots + e^{-nkt_0}) = C_0 \left(\frac{1 - e^{-(n+1)kt_0}}{1 - e^{-kt_0}} \right) \quad (2.45)$$

Dalla (2.43) si ricava la relazione

$$R_n = C_0 \left(\frac{1 - e^{-nkt_0}}{1 - e^{-kt_0}} \right) e^{-kt_0} \quad (2.46)$$

Dalle equazioni (2.45), (2.46) si ricava che le successioni C_n e R_n sono crescenti; inoltre, prendendo il limite per $i \rightarrow \infty$ nell'uguaglianza (2.43), si ottiene

$$R + C_0 = C \quad \text{ove} \quad C = \frac{C_0}{1 - e^{-kt_0}}, \quad R = \frac{C_0 e^{-kt_0}}{1 - e^{-kt_0}} \quad (2.47)$$

Come anche mostra la Figura 2.4, 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 (2.47) si ha

$$C_L = \frac{(C_H - C_L) e^{-kt_0}}{1 - e^{-kt_0}} \Rightarrow e^{kt_0} = \frac{C_H}{C_L} \Rightarrow \boxed{t_0 = \frac{1}{k} \ln \frac{C_H}{C_L}}$$

2.5 Ramificazione ottimale dei vasi sanguigni

Il sangue viene trasportato ai vari organi attraverso un sistema di arterie, capillari e vene.

Tale sistema oppone una resistenza che dipende da diversi fattori, tra i quali il diametro dei vasi e la viscosità del sangue.

Per il seguito considereremo in particolare l'influenza del diametro dei vasi, che supporremo, per semplicità, *rigidi* (cfr. Figura 2.5).

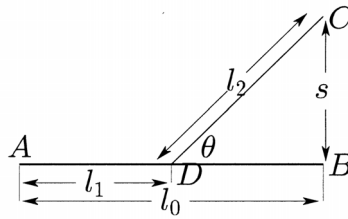


Figura 2.5: Ramificazione dei vasi sanguigni con ricerca dell'angolo ottimale θ .

Il segmento AB rappresenta un vaso principale di raggio r_1 e un punto C è raggiunto da una diramazione DC caratterizzata da un raggio r_2 .

Indicato con θ l'angolo di diramazione $B\hat{D}C$, si tratta di determinare tale angolo in maniera che sia *minimizzata* la resistenza totale del sangue lungo la traiettoria ADC .

Tale resistenza è la somma della resistenza R_1 lungo AD e della resistenza R_2 lungo DC .

Per una stima di tali resistenze si utilizza la *legge di Poiseuille* (1840), che è una legge sperimentale valida per un flusso laminare, cioè un flusso nel quale le particelle del liquido si

muovono parallele al tubo e la velocità aumenta regolarmente partendo da zero alla parete verso il centro.

La legge di Poiseuille stabilisce che la resistenza R è proporzionale alla lunghezza l del vaso e inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio r , cioè:

$$R = k \frac{l}{r^4}$$

ove k è un fattore costante dipendente dalla viscosità del sangue.

Posto $l_0 = \overline{AB}$, $l_1 = \overline{AD}$, $l_2 = \overline{DC}$, e $s = \overline{CB}$, dal triangolo rettangolo BDC si ha:

$$l_2 = \frac{s}{\sin \theta}, \quad l_0 - l_1 = s \cot \theta$$

e quindi la resistenza R lungo la traiettoria ADC è data come funzione dell'angolo θ dalla seguente relazione:

$$R = R_1 + R_2 = k \frac{l_1}{r_1^4} + k \frac{l_2}{r_2^4} = k \left(\frac{l_0 - s \cot \theta}{r_1^4} + \frac{s}{r_2^4 \sin \theta} \right)$$

In Figura 2.6 è rappresentata la funzione $R(\theta)$ in corrispondenza a due coppie diverse di r_1 , r_2 e a $k = 1$, $s = 3$, $l_0 = 5$.

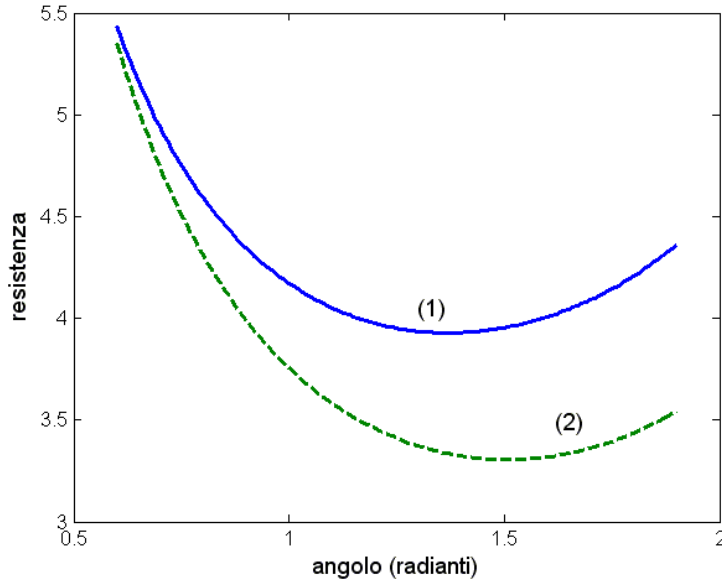


Figura 2.6: Resistenza R in funzione dell'angolo θ . (1) $r_2 = 1$, $r_1 = 1.5$; (2) $r_2 = 1$, $r_1 = 2$.

La figura mette in evidenza l'esistenza di un valore ottimale di θ (corrispondente al minimo di $R(\theta)$), che aumenta con il diminuire del rapporto r_2/r_1 .

Più in generale, il valore ottimale di θ può essere ottenuto analiticamente considerando il valore di θ che annulla la derivata prima $R'(\theta)$:

$$R'(\theta) = k \left(\frac{s}{r_1^4 \sin^2 \theta} - \frac{s \cos \theta}{r_2^4 \sin^2 \theta} \right)$$

Si ottiene allora facilmente che:

$$R'(\theta) = 0 \Rightarrow \frac{1}{r_1^4} - \frac{\cos \theta}{r_2^4} = 0$$

da cui, indicando con $\bar{\theta}$ il valore ottimale di θ :

$$\cos \bar{\theta} = \frac{r_2^4}{r_1^4}$$

Come conclusione, osserviamo che l'analisi precedente è basata su alcune semplificazioni di natura fisiologica, in particolare l'ipotesi che i vasi siano rigidi e il flusso del sangue laminare.

La considerazione anche di tali aspetti porta ad un modello matematico più complicato, la cui soluzione richiede opportune tecniche *analitiche* e *numeriche*.

2.6 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 .

Il problema può essere formulato nella forma seguente, che rappresenta un esempio di *problema di 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 il minimo è cercato rispetto alle variabili u_1, u_2, \dots, u_K e 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 $-u_k$.

2.7 Miscela di liquidi

Consideriamo un recipiente contenente a litri di acqua salata (cfr. Figura 2.7). Acqua pura fluisce nel recipiente ad una velocità di q litri al minuto. L'acqua salata è mescolata in continuazione nel recipiente e la miscela fluisce all'esterno alla stessa velocità q .

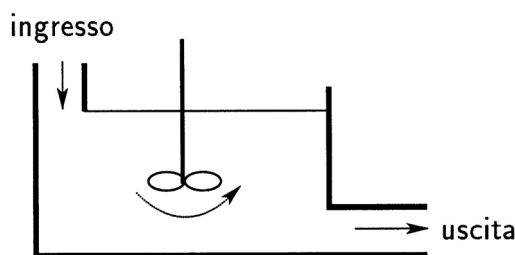


Figura 2.7: Miscela di liquidi.

Sia $y(t)$ la quantità (in peso) del sale nella miscela al tempo t . Se supponiamo che la miscela sia perfettamente omogenea, allora l'acqua salata che esce dal recipiente contiene $y(t)/a$ di sale per litro e quindi

$$y'(t) = -q \frac{y(t)}{a}$$

Più realisticamente, tuttavia, si deve tenere conto che il mescolamento non può avvenire istantaneamente in tutto il recipiente.

Allora, la concentrazione dell'acqua salata che esce dal serbatoio al tempo t sarà uguale alla concentrazione media ad un certo istante precedente, cioè a $t - r$.

Possiamo supporre che r sia una costante positiva, anche se potrebbe essere una funzione opportuna del tempo.

Si ottiene, allora, la seguente equazione

$$y'(t) = -cy(t - r), \quad c = \frac{q}{a} \quad (2.48)$$

che possiamo chiamare *equazione differenziale con ritardo*.

Il termine r è chiamato *ritardo* (delay, time lag).

La prima importante questione che si pone riguarda le *condizioni iniziali* da usare affinché il corrispondente problema matematico a valori iniziali abbia una soluzione unica (come il problema fisico che il modello matematico rappresenta). Una risposta naturale nel caso specifico consiste nel fornire una *funzione iniziale* $\theta(t)$ su tutto un intervallo $[t_0 - r, t_0]$ e porre

$$y(t) = \theta(t) \quad \text{per } t_0 - r \leq t \leq t_0 \quad (2.49)$$

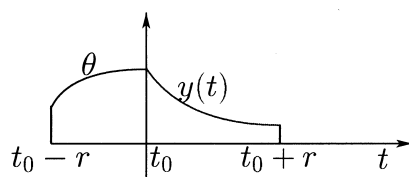


Figura 2.8: Problema a valori iniziali.

Si considera, quindi, il problema di trovare una estensione continua di $\theta(t)$ a una funzione $y(t)$ che soddisfa l'equazione (2.48) per $t \geq t_0$ (cfr. Figura 2.8).

In t_0 la funzione $y'(t_0)$ è interpretata come derivata a destra. In pratica, si suppone nota la storia passata della miscela, rappresentata dalla funzione θ , la quale non necessariamente soddisfa l'equazione di ritardo.

Assumiamo, ad esempio, $\theta(t) \equiv \theta_0$, con θ_0 costante positiva; ossia, supponiamo che nel recipiente, prima dell'istante t_0 nel quale vengono aperte le valvole di ingresso e di uscita, vi sia una quantità θ_0 di sale perfettamente mescolato.

In questo caso il problema (2.48), (2.49) può essere facilmente risolto per integrazioni successive.

Infatti, per $t \in [t_0, t_0 + r]$ si ha

$$y'(t) = -c\theta_0$$

con la condizione iniziale $y(t_0) = \theta_0$, e quindi la soluzione è data da

$$y(t) = \theta_0 - c\theta_0(t - t_0)$$

per $t_0 \leq t \leq t_0 + r$.

Tale procedura, nota come *metodo dei passi*, può essere ripetuta sull'intervallo $[t_0 + r, t_0 + 2r]$, utilizzando la funzione ora calcolata sull'intervallo precedente (cfr. per $\theta_0 = 1$ e $c = 1$ la Figura 2.9).

Osserviamo che, affinché la soluzione del modello matematico abbia significato fisico, è necessario che $y(t) \geq 0$ per $t \geq t_0$.

Tale condizione impone opportuni vincoli su r e c .

Ad esempio, si vede facilmente che la condizione $cr < 1$ assicura la positività di y in $[t_0, t_0 + r]$ e la condizione $cr < 2 - \sqrt{2}$ la positività su $[t_0, t_0 + 2r]$.

Più in generale, si può vedere che se $cr \leq 1/e$, allora $y(t) \geq 0$ per $t \geq t_0$.

2.8 Equazione della logistica con ritardo

Supponiamo che $y(t)$ rappresenti la “misura” di una “popolazione” (ad esempio la quantità, il volume, di cellule in un tessuto) al variare del tempo t .

Il modello più semplice per studiare, ad esempio, l'accrescimento della popolazione è quello esponenziale descritto dall'equazione differenziale $y' = \lambda y$, ove λ è il tasso di accrescimento (*growth rate*).

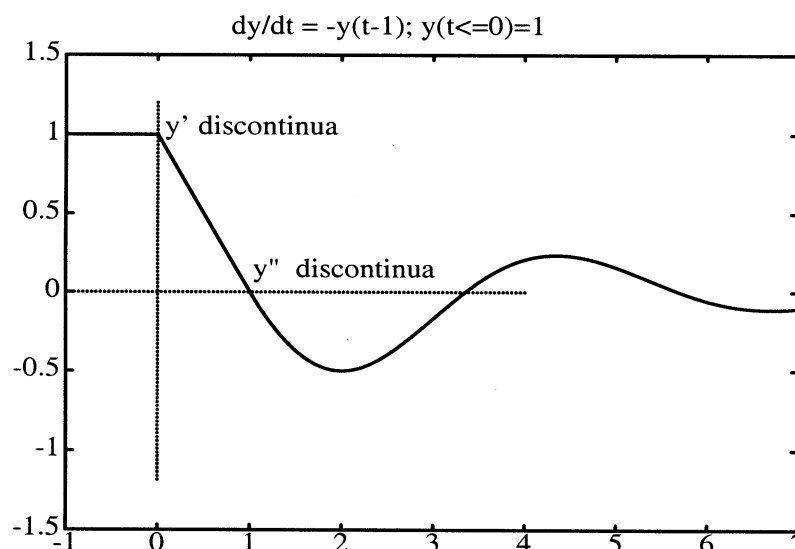


Figura 2.9: Esempio di equazione con ritardo.

Nel caso in cui λ è supposto costante si ha il ben noto *modello di Malthus*⁴ che, come abbiamo visto in precedenza, ha come soluzione una funzione esponenziale.

Se si tiene conto che l'accrescimento della popolazione può essere influenzato ad esempio dalla mancanza di nutrimento, di spazio (*overcrowding effect*) o alla presenza di patologie (in altre parole si introduce nel modello l'effetto dell'ambiente circostante), il modello può essere “modificato” nel seguente modo:

$$y'(t) = k(a - y(t))y(t)$$

che rappresenta il modello di Verhulst (1845), Pearl (1922). La soluzione dell'equazione è la nota *curva logistica*.

Partendo da un punto $y_0 < a$, la soluzione tende asintoticamente ad a per $t \rightarrow \infty$.

Tuttavia, in alcune circostanze si *osserva sperimentalmente* una *oscillazione* intorno al valore asintotico.

Un modo di *interpretare* questo *dato sperimentale* consiste nell'introdurre nel modello una dipendenza del fattore di accrescimento dalla generazione precedente. La giustificazione *biologica* di questa “correzione” può, ad esempio, essere basata sul fatto che una cellula “impiega” per duplicarsi un “certo tempo” (il ciclo cellulare). Dal punto di vista *matematico*, il nuovo modello “può” avere la seguente forma:

$$y'(t) = k(a - y(t - \tau))y(t)$$

⁴“It may safely be pronounced, therefore, that population, when unchecked, goes on doubling itself every twenty-five years, or increases in a geometric ratio” (*An Essay on the Principle of Population As It Affects the Future Improvement of Society*), Thomas Robert Malthus (1766–1834).

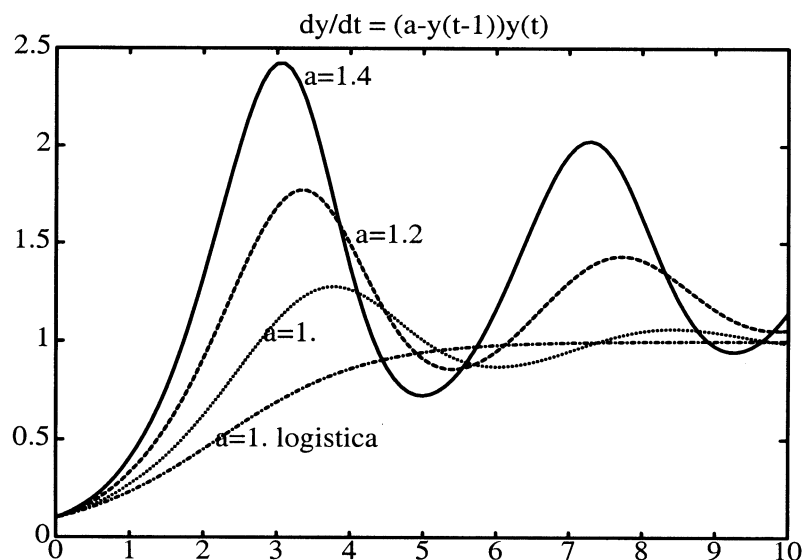


Figura 2.10: Equazione della logistica con ritardo.

Introducendo la nuova funzione $z(t) = k\tau y(\tau t)$ nell'equazione precedente e chiamando ancora y la nuova variabile si ha l'equazione:

$$y'(t) = (a - y(t-1))y(t)$$

Studiando l'equazione *linearizzata* si vede che la $y = a$ è un punto di equilibrio, stabile se $0 < a \leq \pi/2$; inoltre per $a < 1/e = 0.368\dots$ si ha una soluzione monotona, altrimenti la soluzione è oscillatoria. Per $a > \pi/2$ la soluzione di equilibrio diventa instabile e si ha una soluzione periodica limite.

Questa analisi è “confermata” dalla risoluzione numerica. In Figura 2.10 sono rappresentate le curve corrispondenti ad alcuni valori di $a < \pi/2$, mentre in Figura 2.11 è rappresentata la curva corrispondente al valore $a = 1.6 > \pi/2$ e dalla quale si vede il limite periodico.

2.9 Riflesso pupillare alla luce

Il controllo dell'apertura della pupilla, determinato da un bilancio tra un meccanismo di dilatazione e un meccanismo di restrizione è uno dei vari modi con i quali l'occhio può adattarsi a vari livelli di intensità della luce (cfr. Figura 2.12).

La variabile controllata dal riflesso pupillare alla luce (*pupil light reflex*, PLR) è il flusso retinale di luce (*retinal light flux*) Φ (misurato in lumens⁵), che è uguale alla illuminazione (*illuminance*), I (lumens mm⁻²), moltiplicata per l'area della pupilla, A (mm²) (cfr. [184])

$$\Phi = I A \quad (2.50)$$

⁵*lumen* 1lm = quantità di luce emessa da una superficie, di area $\frac{1}{60}$ cm², di platino puro alla sua temperatura di fusione (1770° C) entro un angolo solido unitario (1 steradiante = all'angolo solido sotteso al centro di una sfera da una porzione della superficie della sfera con area uguale al quadrato del raggio della sfera).

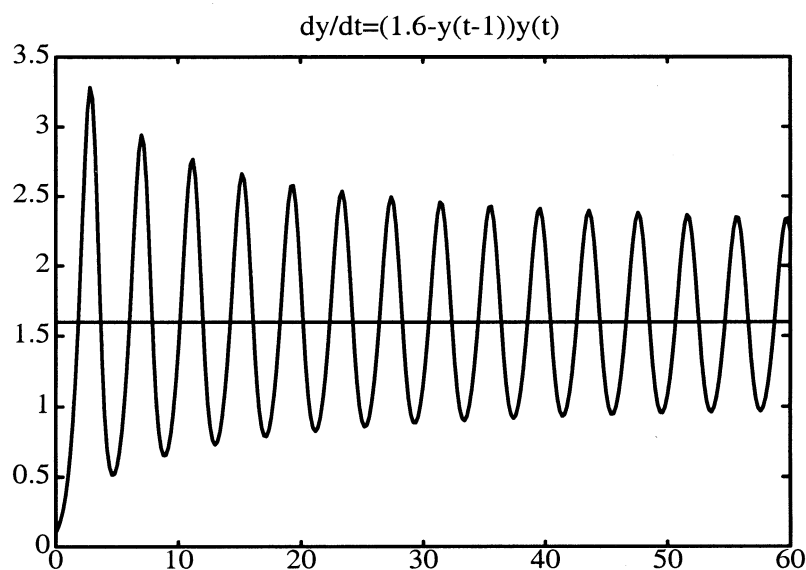


Figura 2.11: Equazione della logistica con ritardo: ciclo limite periodico.

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.⁶

Nel seguito esamineremo brevemente un modello matematico, proposto in [134] 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 rappresenta un paradigma per i sistemi di controllo feedback non lineari (*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 ritardo (*time delay*) τ_r , in un potenziale d'azione nervoso che si muove lungo il nervo ottico.

Seguendo il modello proposto in [134], 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

$$N(t) = \eta F \left(\ln \left[\frac{\Phi(t - \tau_r)}{\bar{\Phi}} \right] \right) \quad (2.51)$$

⁶ These 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. [114].

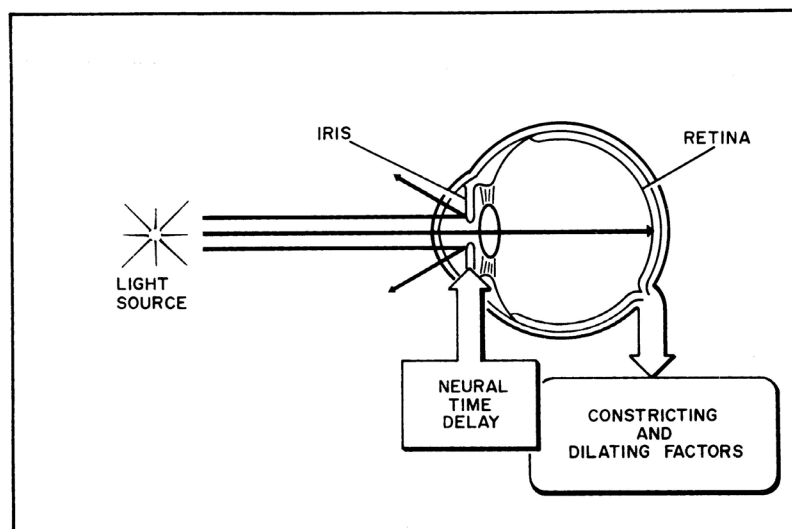


Figura 2.12: Schema semplificato del riflesso pupillare alla luce. [134].

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 costante di velocità (rate constant).⁷

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 (di tipo black-box) si assume la seguente relazione differenziale

$$\frac{dx}{dt} + \alpha x = E(t)$$

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.

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 2.13)

$$A = f(x) = \Lambda' + \frac{\Lambda \theta^n}{\theta^n + x^n}$$

con $\Lambda', \Lambda, \theta, n$ parametri da fittare.

⁷L'effetto della compressione logaritmica nella relazione (2.51) è nota come *Weber-Fechner law*.

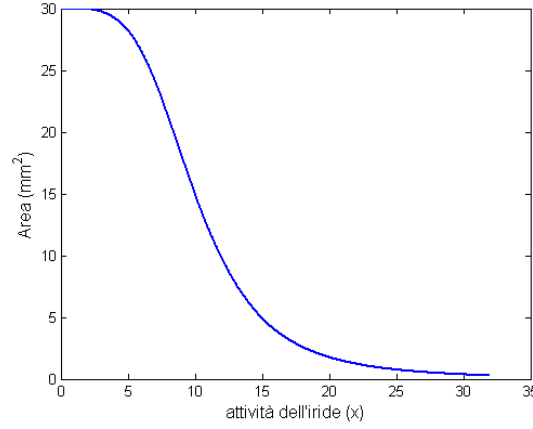


Figura 2.13: Grafico della funzione di Hill, per $\Lambda = 30 \text{ mm}^2$, $\Lambda' = 0 \text{ mm}^2$, $\theta = 10 \text{ mm}^2$, $n = 4$.

In conclusione, l'attività del muscolo dell'iride è descritta dalla seguente equazione

$$\left[\frac{dx}{dt} + \alpha x = \gamma F \left(\ln \left[\frac{I(t - \tau) f(x(t - \tau))}{\Phi} \right] \right) \right] \quad (2.52)$$

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 il quale è possibile mostrare che per valori particolari del ritardo la soluzione 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.

2.10 Esempio di interesse dei numeri complessi

I numeri complessi nascono sostanzialmente dall'esigenza teorica di trovare un opportuno ambiente in cui l'equazione quadratica

$$x^2 + 1 = 0$$

che non ha soluzioni *reali*, abbia una soluzione.

Questo porta all'introduzione di un ampliamento \mathbb{C} dell'insieme \mathbb{R} dei numeri reali, che riveste notevole importanza anche per le applicazioni.

Da un punto di vista pratico, un numero complesso $z \in \mathbb{C}$ è una espressione della forma $x + iy$, ove x e y sono numeri reali e i è tale che $i^2 = -1$. Osserviamo che i non è un numero reale, in quanto $i^2 < 0$.

La x viene chiamata la *parte reale* di z , indicata con $\Re(z)$, mentre la y è la *parte immaginaria*, indicata con $\Im(z)$.

Quando $\Re(z) = 0$, il numero è della forma iy e viene detto *immaginario puro*.

In particolare, i viene detta l'*unità immaginaria*.

I numeri complessi possono essere rappresentati geometricamente su un piano, detto *piano complesso*, o anche piano di Argand-Gauss (K. F. Gauss (1777–1855), J. R. Argand (1768–1822)).

Con riferimento alla Figura 2.14, al numero complesso $z = x + iy$ viene fatto corrispondere il punto di coordinate (x, y) rispetto ad un sistema di riferimento cartesiano ortogonale.

L'asse delle x viene detto *asse reale* e l'asse delle y l'*asse immaginario*.

In tale rappresentazione i numeri reali corrispondono a tutti e soli i punti dell'asse reale e gli immaginari puri ai punti dell'asse immaginario.

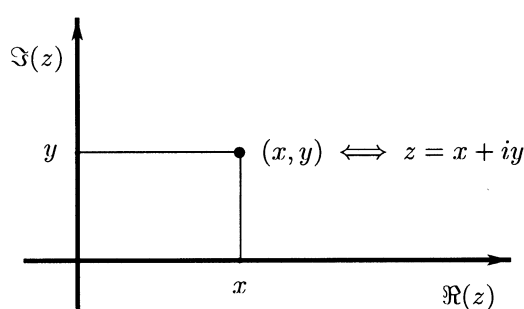


Figura 2.14: Piano complesso.

2.10.1 Modello lineare per la sintesi delle proteine

Consideriamo, come illustrazione dell'utilizzo dei numeri complessi un modello semplificato della sintesi delle proteine.

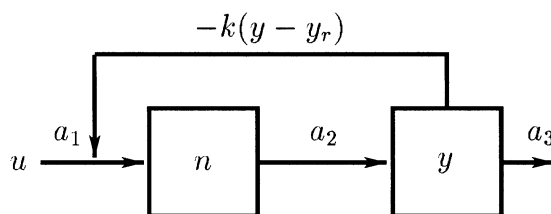
Con $u(t)$ viene indicata la concentrazione dell'acido ribonucleico messaggero (mRNA= una sequenza lineare di nucleotidi che trasferiscono l'informazione per la sintesi delle proteine ai ribosomi), e con $n(t)$, $y(t)$ rispettivamente la concentrazione dell'enzima e della proteina.

Le ipotesi (decisamente semplificatrici!) che assumeremo sono le seguenti:

- la velocità della sintesi della proteina è direttamente proporzionale alla concentrazione dell'enzima;
- la proteina sintetizzata è rimossa dalla reazione (per decomposizione o trasporto) a una velocità proporzionale alla concentrazione;
- la produzione di enzima, è supposta regolata da un controllo di tipo feedback negativo. Più precisamente, si suppone che un aumento della concentrazione di proteina presente comporta una diminuzione nella velocità di sintesi dell'enzima.

Le assunzioni fatte possono essere tradotte in termini matematici nel modo seguente

$$\begin{aligned}\frac{dn}{dt} &= a_1[u - k(y - y_r)] - a_2n \\ \frac{dy}{dt} &= a_2n - a_3y\end{aligned}\tag{2.53}$$



ove $u(t)$ è una funzione assegnata e a_1, a_2, a_3 e k sono costanti positive.

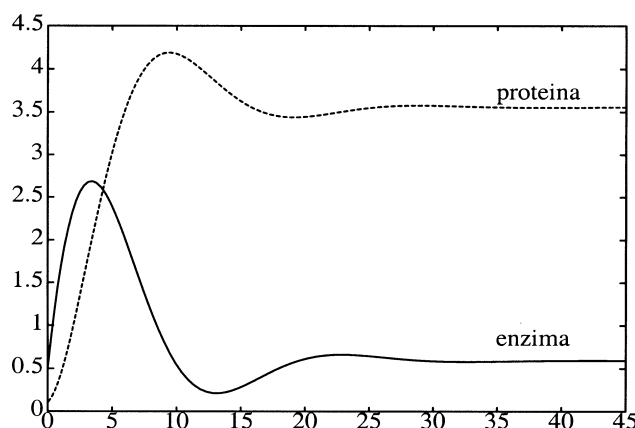


Figura 2.15: Comportamento del modello (2.53) per $u(t) \equiv 1$.

Quando $y > y_r$, ove y_r rappresenta una soglia di controllo, la velocità di sintesi della concentrazione dn/dt è diminuita, mentre se $y < y_r$ tale velocità è aumentata.

Per valori iniziali $n(0) = n_0, y(0) = y_0$ assegnati, il modello (2.53) fornisce l'evoluzione del processo.

Nelle applicazioni ha interesse, in particolare, esaminare il comportamento asintotico della soluzione.

Trattandosi di un modello lineare, tale comportamento è indicato dagli autovalori della matrice dei coefficienti del sistema differenziale, ossia della matrice

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -a_2 & -ka_1 \\ a_2 & -a_3 \end{bmatrix}$$

a cui corrisponde il seguente polinomio caratteristico

$$P(z) = z^2 + (a_2 + a_3)z + ka_1a_2 + a_2a_3 \quad (2.54)$$

In particolare, quando gli autovalori hanno parte reale negativa, il modello è stabile, nel senso che la soluzione tende asintoticamente al valore stazionario.

Si può mostrare (utilizzando il criterio di Routh-Hurwitz) che il sistema è stabile quando

$$ka_1a_2 + a_2a_3 > 0$$

ossia

$$k > -a_3/a_1$$

Come esemplificazione, nella Figura 2.15 è rappresentato il comportamento delle soluzioni del modello in corrispondenza alla funzione $u(t) \equiv 1$ e ai valori dei parametri $a_1 = 0.8, a_2 = 0.3, a_3 = 0.05, k = 0.5, y_r = 2$.

Gli autovalori della matrice dei coefficienti sono

$$\lambda = -0.175 \pm 0.323 i$$

Il fatto che tali autovalori siano complessi giustifica il comportamento oscillatorio della soluzione.

2.11 Profondità ottimale di una cantina

Si tratta di trovare la profondità a cui costruire una cantina in maniera da ridurre al minimo la variazione media della temperatura. Si suppone che il materiale tra la superficie e la cantina sia conduttore di calore e, per semplicità, omogeneo.

Utilizzando la *legge di Eulero-Fourier della conduzione del calore* si può tradurre il problema nel seguente modello matematico

$$\frac{\partial u}{\partial t} - K \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = 0, \quad 0 < x < \infty, \quad -\infty < t < \infty \quad (2.55)$$

$$u(0, t) = A_0 \cos \omega t, \quad -\infty < t < \infty \quad (2.56)$$

$$|u(x, t)| < C, \quad 0 \leq x < \infty, \quad -\infty < t < \infty \quad (2.57)$$

ove $u(x, t)$ è la temperatura al tempo t nel punto di coordinate x (cfr. Figura 2.16) e K (diffusività del materiale), A_0, ω (rispettivamente, ampiezza e periodo della temperatura sulla superficie ($x = 0$)) e C sono (supposte) costanti positive. In particolare il termine $A_0 \cos \omega t$ rappresenta una ‘grossolana’ modellizzazione della temperatura superficiale normalizzata intorno alla media di 0°

Si può mostrare che il problema (2.55)–(2.57) ha una ed una sola soluzione che può essere costruita mediante il metodo dello sviluppo in serie di Fourier (cfr. ad esempio [42]). Tale soluzione può essere espressa nella seguente forma analitica

$$u(x, t) = A_0 e^{-\alpha x} \cos(\omega t - \alpha x), \quad \alpha = \left(\frac{\omega}{2K}\right)^{1/2} \quad (2.58)$$

Supponendo che il periodo di oscillazione della temperatura sulla superficie sia di un anno $= 3.15 \times 10^7$ s, si ha

$$\omega = \frac{2\pi}{3.15 \times 10^7}$$

La *profondità ottimale* per la cantina può essere definita come il più piccolo numero positivo x in corrispondenza al quale le ‘stagioni’ della cantina sono fuori di fase di sei mesi rispetto

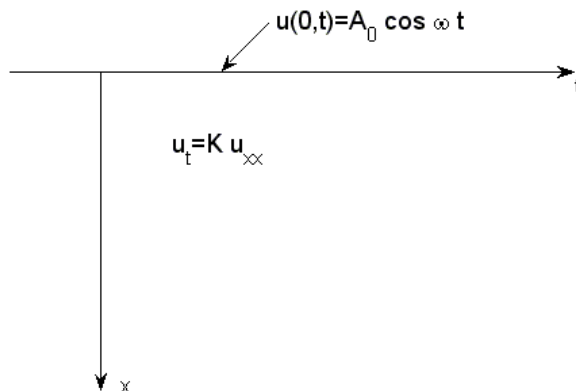


Figura 2.16: Illustrazione del problema (2.55)–(2.57).

alle stagioni della superficie. A tale profondità la temperatura della cantina è più vicina alla media (esaminare la situazione mediante un grafico!). Si ha allora

$$\alpha x = \pi$$

Assumendo che per un suolo asciutto si abbia $K = 0.002 \text{ cm}^2/\text{s}$, si ha allora

$$x = \frac{\pi}{\alpha} = \pi \left(\frac{2K}{\omega} \right) = \pi (0.004)^{1/2} \left(\frac{3.25 \times 10^7}{2\pi} \right)^{1/2} \approx 4.45 \text{ m}$$

In corrispondenza l'ampiezza A_0 viene ridotta a circa $A_0/25$.

Lasciamo come esercizio l'individuazione delle numerose semplificazioni utilizzate nella costruzione del modello.

2.12 Identificazione della trasmissività termica di un corpo

Con riferimento alla Figura 2.17, 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 $u(\mathbf{x}, t)$, $\mathbf{x} \in \Omega$, $t \in [0, T]$, 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

$$\frac{\partial u(\mathbf{x}, t)}{\partial t} - \sum_{i=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_i} \left(a(\mathbf{x}) \frac{\partial u(\mathbf{x}, t)}{\partial x_i} \right) = f(\mathbf{x}, t), \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega, \quad t \in (0, T) \quad (2.59)$$

$$\frac{\partial u(\mathbf{x}, t)}{\partial \nu} = 0, \quad \mathbf{x} \in \Gamma, \quad t \in (0, T) \quad (2.60)$$

$$u(\mathbf{x}, 0) = u_0(\mathbf{x}), \quad \mathbf{x} \in \Omega \quad (2.61)$$

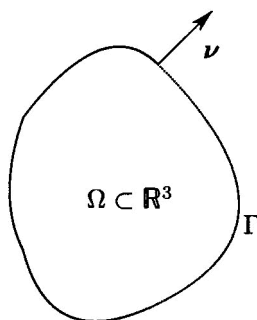


Figura 2.17: Problema della diffusione del calore in un corpo rappresentato dall'insieme Ω nello spazio a tre dimensioni.

ove $a(\mathbf{x})$ rappresenta la trasmissività termica del corpo nel punto \mathbf{x} ed è supposta indipendente da t . La condizione (2.60), 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 $u_0(x)$ 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 $t \in (0, T)$. Si tratta di un esempio di *problema inverso*.

Il problema può essere formulato in forma di *problema di controllo*, introducendo il seguente *funzionale costo*

$$J(a) = \int_0^T \int_{\Gamma} [u(\mathbf{x}, t, a) - z(\mathbf{x}, t)]^2 d\Gamma dt \quad (2.62)$$

ove $z(\mathbf{x}, t)$ rappresenta la *funzione osservata* e $u(\mathbf{x}, t, a)$ è la soluzione del problema (2.59)-(2.61) 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 (2.62).

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 le varie tecniche di immagini (tomografia computerizzata, risonanza magnetica, ultrasuoni, elettrocardiografia, ...). Per una introduzione all'aspetto matematico di tali tecniche si veda ad esempio [44].

2.13 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, 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'.

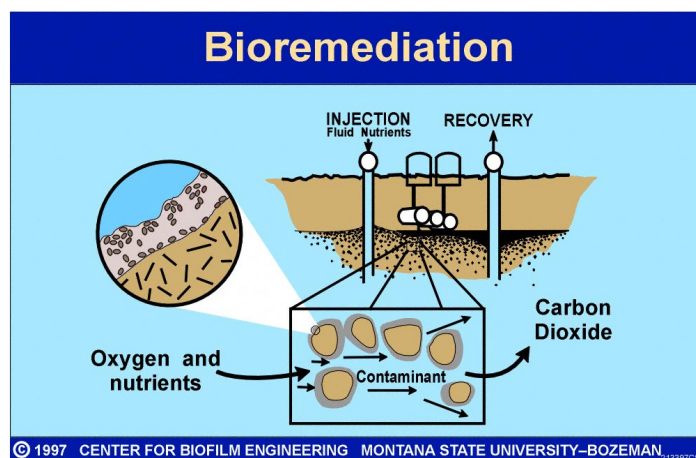


Figura 2.18: Rappresentazione schematica di una biobarriera ([link 15](#)).

In maniera schematica, le biobarriere (cfr. Figura 2.18) 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. 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.

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, il flusso nella falda acquifera è descritto dalla seguente equazione, che è ricavata dalla legge di Darcy

$$S_S \frac{\partial h}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x} \left(K \frac{\partial h}{\partial x} \right) = f \quad (2.63)$$

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 15](#).*

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, 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.

$$\frac{\partial}{\partial t} (\Phi^B \rho_M) = r_M(\rho_M, \rho_N) \quad (2.64)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} (\Phi^L \rho_N) + \frac{\partial}{\partial x} (v \rho_N) - \frac{\partial}{\partial x} \left(D_N \frac{\partial \rho_N}{\partial x} \right) = r_N(\rho_M, \rho_N) \quad (2.65)$$

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 (2.63)–(2.65), 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.

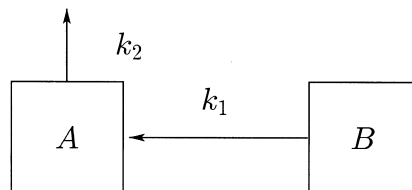
Naturalmente, le difficoltà (e l’interesse per un matematico!) aumentano se il modello è reso ‘più realistico’ introducendo, ad esempio, una geometria tridimensionale, la possibilità di ‘frontiere libere’ (superfici di separazione tra ‘asciutto’ e ‘bagnato’), flusso non lineare, deformabilità del mezzo poroso, eccetera.

I admit that mathematical science is a good thing.
But excessive devotion to it is a bad thing.
Aldous Huxley

Capitolo 3

Procedura matematica di identificazione delle costanti di reazione

Consideriamo la seguente reazione chimica monomolecolare tra due sostanze A e B



La sostanza C prodotta dalla reazione non ha influenza sui risultati ed è ignorata.

Il sistema chimico è supposto *uniforme*, ossia sono *supposte trascurabili* le variazioni spaziali entro il sistema. Costanti sono pure supposti il volume V e la temperatura T .

L'evoluzione del sistema nel tempo t è allora descritta dalle concentrazioni $y_1(t) = [A]$ e $y_2(t) = [B]$ al tempo $t \geq 0$.

Nel caso di *non uniformità* le concentrazioni dipendono anche dalla variabile spaziale $\mathbf{x} = [x_1, x_2, x_3]^T$. Più in generale, $y_i = y_i(\mathbf{x}, t, T, V, \dots)$.

Problema: stimare le costanti di reazione k_1 e k_2 .

Il metodo proposto nel seguito è *alternativo* (o *complementare*) alle note procedure di laboratorio.

Si introduce un modello matematico che descrive la reazione chimica. Utilizzando la legge di massa e reazione (cfr. successivo Capitolo 7) si ha

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = k_1 y_2 - k_2 y_1 \\ \frac{dy_2}{dt} = -k_1 y_2 \end{cases}$$

con i valori iniziali (normalizzati)

$$y_1(0) = 0, \quad y_2(0) = 1$$

È da sottolineare che la legge di massa e azione è un *postulato* nella teoria fenomenologica della cinetica delle reazioni chimiche.

Il principale problema della cinetica chimica è in realtà un *problema inverso*, ossia un *problema di identificazione* del modello.

Accettato il tipo di modello, il problema è un *problema di identificazione* dei *parametri* k_1, k_2 .

3.1 Procedimento di fitting

Si suppone di avere a disposizione dei risultati *sperimentali* in corrispondenza alla concentrazione y_1 in tempi tra 10 min e 320 min.

Nell'ipotesi che gli errori sperimentali siano distribuiti normalmente (*distribuzione di Gauß*), in Tabella sono rappresentati i *valori medi* $z_1(t_r)$ e le corrispondenti deviazioni standard σ_r .

t	y_1		
	sperimentale	deviazione standard	calcolata
10	0.1000	0.043	0.1050
20	0.1920	0.040	0.1921
40	0.3555	0.035	0.3215
80	0.4330	0.030	0.4515
160	0.4455	0.028	0.4497
320	0.2470	0.040	0.2319

Si tratta allora di *trovare* i parametri k_1, k_2 in maniera da minimizzare la “distanza” tra i valori *sperimentali* $z_1(t_r)$ e i valori $y_1(t_r)$ ottenuti dal modello matematico.

La scelta di una particolare “distanza” (detto lo *stimatore*) è estremamente importante sia per l'*affidabilità* (reliability) delle stime dei parametri, che per il calcolo numerico dei punti di minimo.

Un “buon compromesso” è fornito dal seguente stimatore (*Gauß*)

$$F(k_1, k_2) := \sum_{r=1}^6 \left[\frac{y_1(t_r) - z_1(t_r)}{\sigma_r} \right]^2 \quad \text{minimi quadrati}$$

nel quale i valori $1/\sigma_r$ misurano l'affidabilità dei dati sperimentali.

Mentre la costruzione del modello cinetico e la scelta dello stimatore è il risultato della collaborazione tra lo “sperimentatore” e il “matematico”, la ricerca del minimo della funzione $F(k_1, k_2)$ è compito precipuo del matematico.

3.2 Problemi matematici

- scelta dell'algoritmo di ottimizzazione: metodo del gradiente, metodo di Levenberg–Marquardt,...
- metodo numerico di risoluzione del problema differenziale: metodi di Runge–Kutta, metodi di Adams, metodi BDF,...
- studio dell'affidabilità dei parametri ottenuti.

È opportuno sottolineare che l'affidabilità dei parametri ottenuti è legata ai seguenti fattori

- di carattere sperimentale: le deviazioni standard σ_r ;
- di carattere matematico: il *condizionamento* (o sensitività) del modello matematico. In pratica, il modello è mal condizionato quando a “grandi” variazioni dei coefficienti k_1, k_2 corrispondono “piccole” variazioni delle soluzioni y_1, y_2 .

La “buona” riuscita del metodo è quindi il risultato di altrettante “buone” scelte:

- dei risultati sperimentali (anche dei tempi t_r);
- del modello;
- dei metodi numerici.

3.2.1 Calcolo del gradiente

$$\frac{\partial F}{\partial k_j} = 2 \sum_{r=1}^6 \left(\frac{y_1(t_r) - z_1(t_r)}{\sigma_r} \right) \frac{\partial y_1}{\partial k_j}(t_r) \quad j = 1, 2$$

Dal modello differenziale di reazione si ha

$$\frac{\partial}{\partial k_1} \left(\frac{dy_1}{dt} \right) = \frac{d}{dt} \left(\frac{\partial y_1}{\partial k_1} \right) = y_2 + k_1 \frac{\partial y_2}{\partial k_1} - k_2 \frac{\partial y_1}{\partial k_1}$$

Analogamente

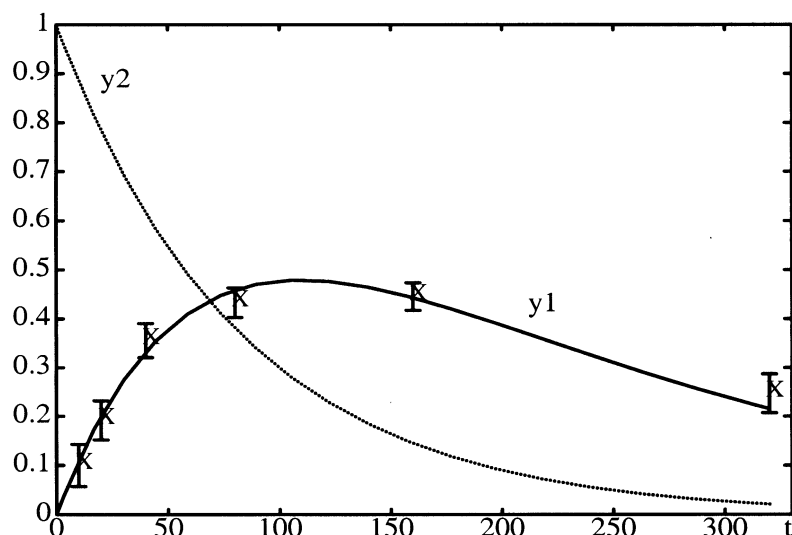
$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left(\frac{\partial y_1}{\partial k_2} \right) &= k_1 \frac{\partial y_2}{\partial k_2} - y_1 - k_2 \frac{\partial y_1}{\partial k_2} \\ \frac{d}{dt} \left(\frac{\partial y_2}{\partial k_1} \right) &= -y_2 - k_1 \frac{\partial y_2}{\partial k_1} \\ \frac{d}{dt} \left(\frac{\partial y_2}{\partial k_2} \right) &= -k_1 \frac{\partial y_2}{\partial k_2} \end{aligned}$$

Condizioni iniziali:

$$\left(\frac{\partial y_i}{\partial k_j} \right) (0) = 0, \quad i = 1, 2; \quad j = 1, 2$$

Le equazioni differenziali precedenti sono dette *equazioni di sensitività*.

Esse specificano ad ogni istante la dipendenza delle due concentrazioni dai parametri e quindi possono fornire utili indicazioni per un'opportuna pianificazione delle esperienze.



Nella figura sono rappresentati i risultati ottenuti mediante il metodo di Levenberg-Marquardt e un metodo a passo variabile basato sulle formule di Adams.

Si ha

$$\bar{k}_1 = 0.011487, \quad \bar{k}_2 = 0.006445 \Rightarrow F(\bar{k}_1, \bar{k}_2) = 1.5006$$

La matrice di covarianza \mathbf{V} corrispondente ai parametri \bar{k}_1 e \bar{k}_2 è la seguente

$$\mathbf{V} = \begin{bmatrix} 0.926 & 0.1928 \\ 0.1928 & 0.2979 \end{bmatrix} \times 10^{-6}$$

dalla quale si ricavano le opportune informazioni sull'accuratezza dei parametri ottenuti.

In particolare i valori $\sqrt{V_{11}}$, $\sqrt{V_{22}}$ forniscono le deviazioni standard relative ai parametri k_1 e k_2 ; si ha quindi

$$\begin{aligned} \bar{k}_1 &= 1.14871 \cdot 10^{-2}; & \sigma_{k_1} &= 9.62491 \cdot 10^{-4} \\ \bar{k}_2 &= 6.44530 \cdot 10^{-3}; & \sigma_{k_2} &= 5.45812 \cdot 10^{-4} \end{aligned}$$

Gli autovalori di \mathbf{V} sono dati da

$$\lambda_{\min} = 0.24342 \cdot 10^{-6}; \quad \lambda_{\max} = 0.98084 \cdot 10^{-6}$$

Il valore $\lambda_{\max}/\lambda_{\min}$ fornisce l'indicazione sul *condizionamento* del problema.

Per l'esempio che stiamo considerando tale rapporto vale ≈ 4.0289 , per cui il problema può essere considerato ben condizionato.

Osserviamo, infine, che dalla matrice \mathbf{V} è possibile ricavare il *coefficiente di correlazione* tra i parametri.

Nell'esempio, il coefficiente di correlazione tra k_1 e k_2 è dato da 0.3671.

Nessun effetto è in natura senza ragione;
intendi la ragione e non ti bisogna sperienza.
Leonardo da Vinci

Capitolo 4

Modelli a compartimenti

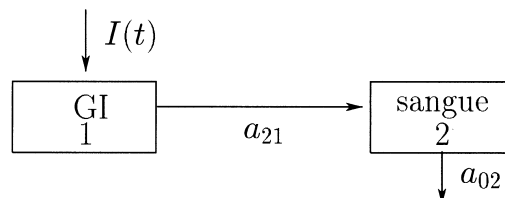
L'uso dei modelli a compartimenti costituisce una tecnica particolarmente adatta allo studio di trasformazioni (bio)chimiche.

Le sostanze studiate e loro trasformate sono ripartite in classi di equivalenza, dette *compartimenti*, e definite a partire dalle proprietà chimico-fisiche.

L'analisi compartimentale consiste nello studio nel corso del tempo degli scambi di materia tra i differenti compartimenti.

4.1 Studio dell'azione di un farmaco

L'azione di un farmaco, assunto oralmente, può essere schematizzata come in Figura.



Il farmaco entra nel tratto GI (gastro-intestino), è assorbito nella circolazione, distribuito nel corpo per essere metabolizzato, e alla fine viene eliminato.

Per studiare l'effetto del farmaco su un particolare organo, si aggiunge al modello un opportuno compartimento corrispondente all'organo studiato.

Sia $q_1(t)$ la quantità di farmaco presente al tempo t nel compartimento 1 (tratto GI) e $q_2(t)$ la quantità nel compartimento 2 (flusso di sangue).

Se l'intensità di assunzione del farmaco è $I(t)$, una assunzione plausibile per il modello è che:

$$\frac{dq_1}{dt} = I(t) - \text{velocità di distribuzione da 1 a 2}$$

La precedente equazione corrisponde ad un *bilancio di massa*. Nel caso di una cinetica del primo ordine la velocità di distribuzione da 1 a 2 è supposta proporzionale alla massa (o concentrazione) di farmaco nel tratto GI.

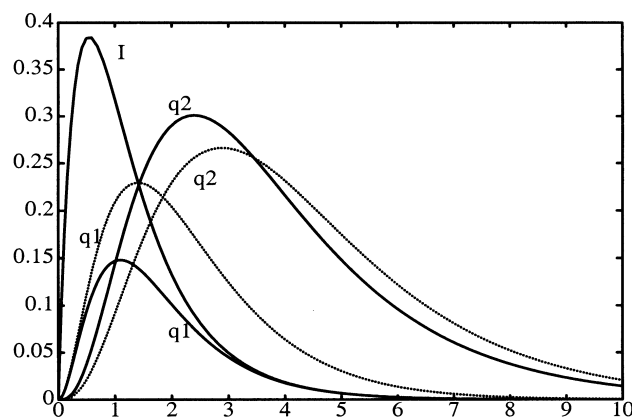


Figura 4.1: Modello a compartimenti della cinetica di un farmaco. Le curve a tratto continuo corrispondono ai valori dei parametri $a_{21} = 1$ e $a_{02} = 0.5$, mentre le curve a punti corrispondono ai valori $a_{21} = 2$ e $a_{02} = 0.5$. L'intensità di introduzione del farmaco è simulata dalla funzione $I(t) = e^{-t} - e^{-3t}$.

Sia a_{21} la costante di proporzionalità.

Allora l'equazione precedente diventa:

$$\frac{dq_1}{dt} = I(t) - a_{21}q_1 \quad (i)$$

Per il compartimento 2 si ha:

$$\frac{dq_2}{dt} = \text{velocità di flusso in} - \text{velocità di flusso out}$$

Abbiamo visto che la velocità di flusso dal tratto GI è data da $a_{21}q_1$. D'altra parte la velocità di flusso dal compartimento 2 è, sempre nell'ipotesi di una cinetica del primo ordine, proporzionale a q_2 . Si ha quindi:

$$\frac{dq_2}{dt} = a_{21}q_1 - a_{02}q_2 \quad (ii)$$

ove a_{02} indica la costante di proporzionalità.

Le equazioni (i)–(ii), insieme ad appropriate *condizioni iniziali* $q_1(0)$, $q_2(0)$, costituiscono un *modello matematico del metabolismo del farmaco*.

Nelle applicazioni interessa, in particolare, conoscere $q_2(t)$ che fornisce la variazione nel tempo della massa del farmaco nella circolazione sanguigna. La sua conoscenza, insieme alle indicazioni sull'effetto del farmaco, permette di impostare in maniera razionale il problema del *dosaggio ottimale*.

Perché questo sia possibile, rimane tuttavia da risolvere il problema del *legame tra il modello e i dati*, ossia della individuazione dei parametri a_{21} , a_{02} .

In Figura 4.1 sono rappresentate le soluzioni $q_1(t)$ e $q_2(t)$, con $q_1(0) = q_2(0) = 0$ e corrispondenti ad una particolare forma della funzione $I(t)$ e a due coppie differenti di valori dei coefficienti a_{21} , a_{02} .

Tali soluzioni, ottenute mediante un procedimento numerico, danno un'idea di come le variabili di stato dipendono dai parametri. Ulteriori indicazioni possono essere ottenute studiando il comportamento asintotico (ossia per $t \rightarrow \infty$) delle soluzioni.

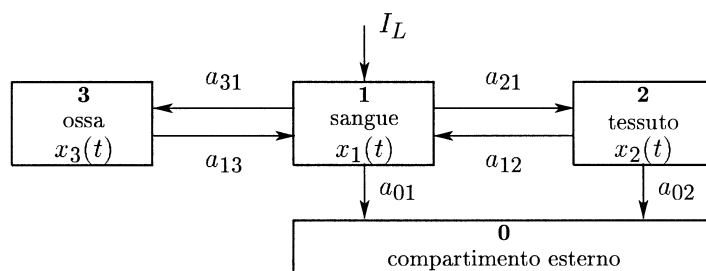
Dal punto di vista *sperimentale* si possono avere indicazioni, mediante opportuni campionamenti sul sangue, della variabile $q_2(t)$.

Il confronto tra tali valori e quelli relativi alla variabile $q_2(t)$ fornita dal modello matematico è alla base del procedimento di identificazione dei parametri.

4.2 Modello a compartimenti per lo studio della concentrazione del piombo nel corpo umano

Il piombo è assorbito dal corpo attraverso la respirazione, i cibi e le bevande.

Dal polmone e dall'intestino il piombo entra nel sangue e quindi distribuito al fegato e ai reni.



Esso è assorbito lentamente dagli altri tessuti e molto lentamente dalle ossa.

Il piombo è eliminato dal corpo principalmente attraverso il sistema urinario e i capelli, le unghie, e il sudore.

Il modello matematico, che considereremo per lo studio del flusso del piombo attraverso il corpo, è basato sul seguente principio di conservazione:

La velocità complessiva di ricambio di una sostanza in un compartimento è uguale alla velocità di ingresso meno la velocità di uscita.

Indichiamo con $x_i(t)$ la quantità di piombo nel compartimento i al tempo t . Assumeremo che la velocità di trasferimento del piombo dal compartimento j al compartimento i , con $i \neq j$, sia proporzionale alla quantità x_j , mentre la velocità di flusso contrario da i a j sia proporzionale a x_i . Indicheremo con a_{ij} il fattore di proporzionalità da j in i e con a_{ji} quello da i in j .

Nelle precedenti ipotesi si ha il seguente *modello matematico*:

$$\begin{aligned}
 (\text{sangue}) \quad x_1' &= -(a_{01} + a_{21} + a_{31})x_1 + a_{12}x_2 + a_{13}x_3 + I_L \\
 (\text{tessuto}) \quad x_2' &= a_{21}x_1 - (a_{02} + a_{12})x_2 \\
 (\text{ossa}) \quad x_3' &= a_{31}x_1 - a_{13}x_3
 \end{aligned}$$

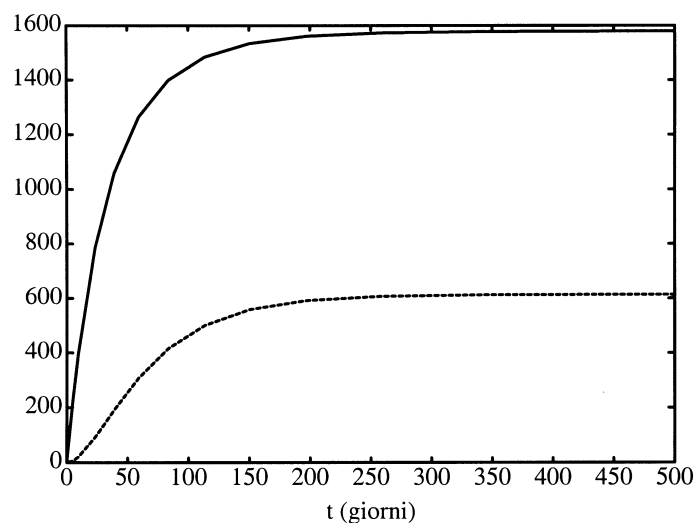


Figura 4.2: Assorbimento di piombo nel sangue (—) e nel tessuto (---).

Con $I_L(t)$ si indica la velocità di assorbimento del piombo nel sangue (intensità di inquinamento).

Il compartimento 0 rappresenta l'ambiente esterno. Per ipotesi non vi è ritorno di piombo nel sistema.

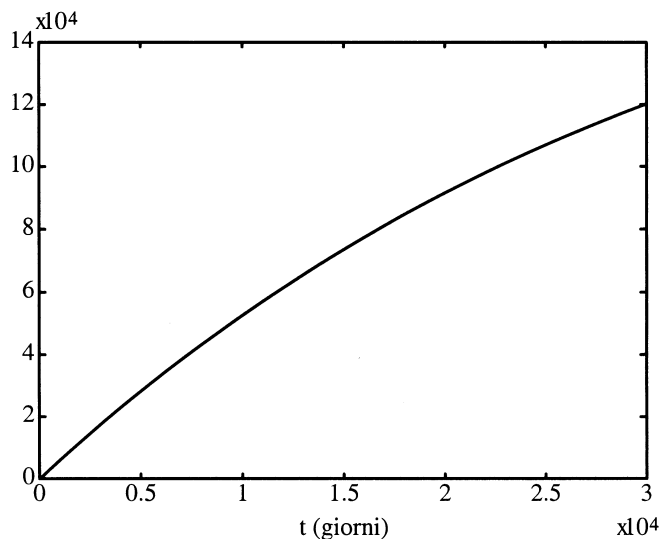


Figura 4.3: Assorbimento di piombo nel tessuto osseo.

I coefficienti a_{ij} sono da determinare sulla base di un procedimento di identificazione a partire da opportuni dati sperimentali.

Una volta che tali coefficienti sono determinati, le soluzioni del sistema dinamico, corrispondenti a particolari condizioni iniziali, ad esempio $x_1(0) = x_2(0) = x_3(0) = 0$, forniscono per ogni input I_L la distribuzione nel tempo del piombo nei tre compartimenti considerati.

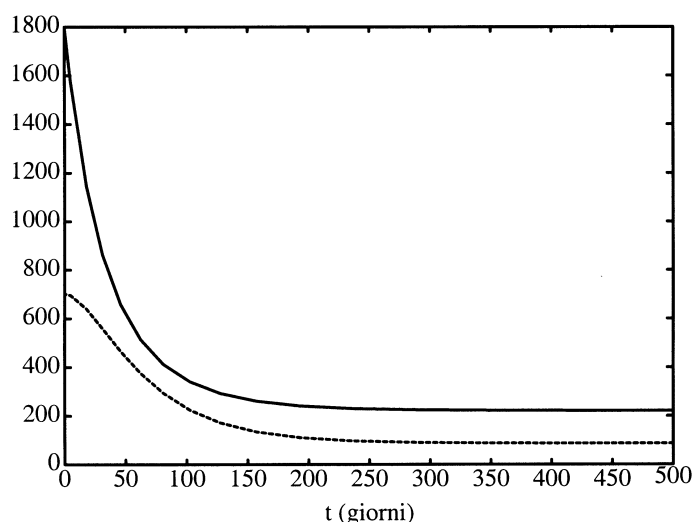


Figura 4.4: Eliminazione del piombo nel sangue (—) e nel tessuto (---).

Si può dimostrare analiticamente che quando i coefficienti a_{ij} sono costanti (positive) e la velocità di input I_L è pure costante, le soluzioni del sistema differenziale tendono a una soluzione *stazionaria* $[\bar{x}_1, \bar{x}_2, \bar{x}_3]$, che si ottiene risolvendo il seguente sistema lineare nelle incognite \bar{x}_i , $i = 1, 2, 3$:

$$\begin{aligned} 0 &= -(a_{01} + a_{21} + a_{31})\bar{x}_1 + a_{12}\bar{x}_2 + a_{13}\bar{x}_3 + I_L \\ 0 &= a_{21}\bar{x}_1 - (a_{02} + a_{12})\bar{x}_2 \\ 0 &= a_{31}\bar{x}_1 - a_{13}\bar{x}_3 \end{aligned}$$

Consideriamo come esemplificazione la risoluzione numerica del seguente caso particolare¹.

$$\begin{aligned} x'_1 &= -\frac{65}{1800}x_1 + \frac{1088}{87500}x_2 + \frac{7}{200000}x_3 + 49.3 \\ x'_2 &= \frac{20}{1800}x_1 - \frac{20}{700}x_2 \\ x'_3 &= \frac{7}{1800}x_1 - \frac{7}{200000}x_3 \end{aligned}$$

ove x'_i , $i = 1, 2, 3$ e I_L sono espresse in unità di microgrammi (μg) di piombo per giorno.

Si ottiene lo *stato stazionario* per:

$$\bar{x}_1 = 1800; \quad \bar{x}_2 = 701; \quad \bar{x}_3 = 200010 \quad (4.1)$$

In Figura 4.2 sono riportate le soluzioni $x_1(t)$ e $x_2(t)$, ottenute numericamente mediante un metodo di Runge-Kutta. Come si vede, sia nel sangue che nel tessuto la condizione di equilibrio è raggiunta rapidamente. Al contrario, come si vede nella Figura 4.3, il raggiungimento della condizione di equilibrio è molto più lento nel tessuto osseo.

¹I valori dei parametri corrispondono ai dati sperimentali raccolti in un centro urbano industriale (cfr. Rabinowitz, Wetheril, Kopple, *Science* 182 (1973), 725-727 e Batschelet, Brand, Steiner *J. Math. Biol.* 8 (1979), 15-23.

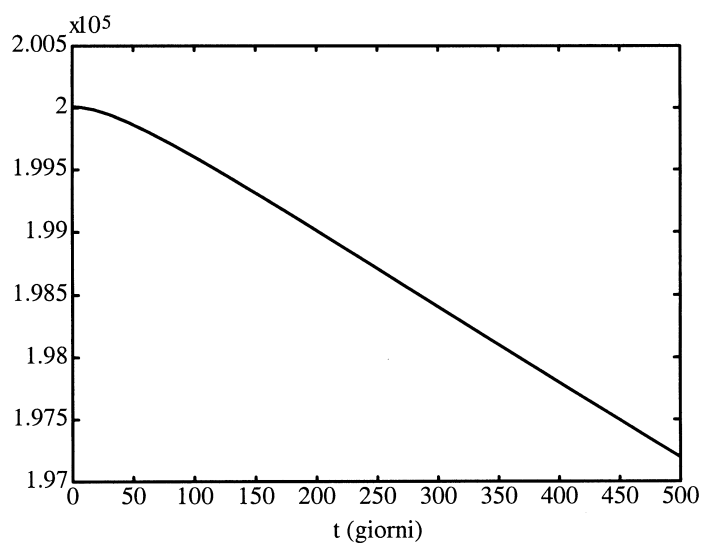


Figura 4.5: Eliminazione del piombo nel tessuto osseo.

Nelle Figure 4.4 e 4.5 sono riportate le soluzioni numeriche ottenute in corrispondenza a $I_L = 0$ e al valore iniziale posto uguale allo stato stazionario indicato in (4.1). Come prevedibile, mentre il sangue e i tessuti si liberano rapidamente del contenuto di piombo, il rilascio relativo al tessuto osseo è decisamente più lento.

4.3 Diffusione

Consideriamo la diffusione di un materiale tra due compartimenti separati da una membrana attraverso la quale il materiale può diffondere, non necessariamente con la stessa permeabilità nelle due direzioni.

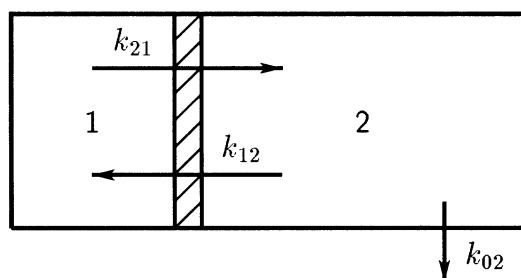


Figura 4.6: Diffusione tra due compartimenti.

Siano $c_1(t)$, $c_2(t)$ le concentrazioni del materiale nei due compartimenti, che vengono supposti perfettamente miscelati e di volume, rispettivamente V_1 , V_2 , fissato.

Indicando con $y_i(t)$ la massa del materiale nel compartimento i all'istante t , si ha

$$y_i(t) = c_i(t)V_i, \quad i = 1, 2$$

La *legge di Fick* stabilisce che la velocità del trasferimento per diffusione del materiale attraverso il piano della membrana è proporzionale al prodotto dell'area A della superficie della membrana per il gradiente della concentrazione tra le due regioni.

Supponendo che la permeabilità possa essere diversa nelle due direzioni, si ottengono le seguenti equazioni

$$\begin{aligned}\frac{dy_1}{dt} &= -k_{21}Ac_1 + k_{12}Ac_2 \\ \frac{dy_2}{dt} &= k_{21}Ac_1 - k_{12}Ac_2 - k_{02}c_2\end{aligned}$$

ove si è supposto che l'escrezione del materiale dal compartimento 2 avvenga seguendo una cinetica del primo ordine.

Introducendo le seguenti quantità, chiamate *coefficienti frazionali di trasferimento* (fractional transfer coefficients)

$$f_{ij} = \frac{k_{ij}A}{V_j}, \quad i, j = 1, 2, \quad f_{02} = \frac{k_{02}}{V_2}$$

il modello precedente può essere scritto nella seguente forma

$$\begin{aligned}\dot{y}_1(t) &= -f_{21}y_1(t) + f_{12}y_2(t) \\ \dot{y}_2(t) &= f_{21}y_1(t) - (f_{12} + f_{02})y_2(t)\end{aligned}$$

Il modello ora considerato è un caso particolare dell'equazione della *diffusione*

$$\frac{\partial y}{\partial t} = k \frac{\partial^2 y}{\partial x^2} + f(x, t)$$

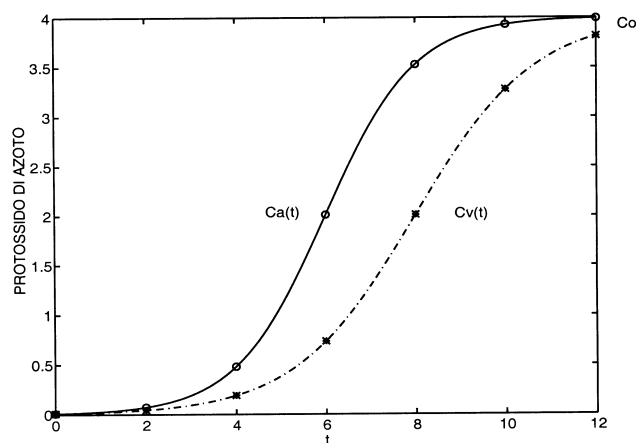
Flusso del sangue nel cervello

Per “stimare” il flusso del sangue (volume di sangue per unità di tempo che attraverso un punto della circolazione: *litri/minuto*) nel cervello, si può utilizzare la seguente tecnica, basata sul cosiddetto *principio di Fick* (diretta applicazione del principio di conservazione della massa):

si inala un gas inerte, come il protossido di azoto N_2O , a una concentrazione costante e si misura a intervalli successivi la concentrazione $C_a(t)$ del gas nel sangue arterioso che entra nel cervello e la concentrazione $C_v(t)$ nel sangue venoso che lascia il cervello. Si suppone che il sangue in una delle vene (vena giugulare sinistra o destra) rappresenti il flusso venoso dal cervello.

Indicando con $m(t)$ la quantità di protossido d'azoto nel cervello al tempo t e con Q la velocità stazionaria del flusso di sangue che entra o lascia il cervello, si ha

$$\frac{dm}{dt} = Q(C_a(t) - C_v(t))$$



da cui

$$m(T) - m(0) = Q \int_0^T (C_a(t) - C_v(t)) dt$$

Quando $T \rightarrow \infty$ si raggiunge l'equilibrio e C_a, C_v tendono allo stesso valore asintotico C_0 , che rappresenta la concentrazione del protossido di azoto nel sangue cerebrale all'equilibrio.

Se il protossido di azoto penetra nel tessuto cerebrale per diffusione, C_0 è anche la concentrazione di equilibrio nel tessuto.

Allora $m(\infty) = V_B C_0$, ove V_B è il volume del cervello, e poiché $m(0) = 0$, si ha

$$V_B C_0 = Q \int_0^\infty (C_a(t) - C_v(t)) dt$$

da cui

$$\frac{Q}{V_B} = \frac{C_0}{\int_0^\infty (C_a(t) - C_v(t)) dt}$$

Il secondo membro è determinabile mediante rilevamenti sperimentali.

4.4 Propagazione dell'AIDS

4.4.1 I modello

L'AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) è uno stato di immunodeficienza causato dal virus HIV (human immunodeficiency virus).

Un individuo viene ritenuto infetto quando si rivelano gli anticorpi al virus HIV, e in questo caso il paziente viene chiamato sieropositivo o HIV positivo.

Tra la rilevazione di anticorpi al virus HIV e la manifestazione della sindrome AIDS vi è un periodo di latenza, la cui lunghezza può variare da alcuni mesi ad alcuni anni. Una previsione sull'entità di tale periodo è, naturalmente, uno dei problemi più importanti per lo studio della diffusione del virus.

Una prima indicazione può essere ottenuta mediante il seguente modello matematico.

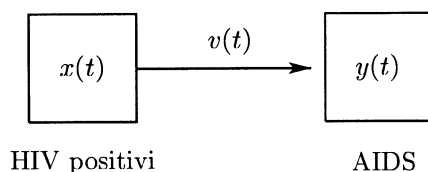
Consideriamo una popolazione nella quale tutti gli individui siano infetti da HIV al tempo $t = 0$.

Indichiamo con $y(t)$ la frazione di popolazione con AIDS al tempo t , e con $x(t)$ la frazione degli individui che sono sieropositivi, ma non hanno ancora contratto l'AIDS.

Si ha quindi $x(t) = 1 - y(t)$.

Sia $v(t)$ la velocità di flusso dall'infezione all'AIDS.

Si ha, allora



$$\frac{dx}{dt} = -v(t)x, \quad x(0) = 1$$

$$\frac{dy}{dt} = v(t)x, \quad y(0) = 0$$

$$x(t) + y(t) = 1$$

Il modello si basa su diverse semplificazioni.

In particolare, in esso si suppone che tutti gli individui infetti da HIV sviluppino AIDS.

La funzione $v(t)$, che rappresenta il *parametro* fondamentale del modello, può essere identificata sulla base di dati epidemiologici.

Il problema della identificazione può essere semplificato, assegnando alla funzione $v(t)$ una particolare forma analitica.

Supponendo, ad esempio, che l'efficienza del sistema immunitario del paziente diminuisca con il tempo, si può assumere $v(t)$ della forma

$$v(t) = at \quad a \text{ costante positiva}$$

In questo caso il modello precedente ha la seguente soluzione

$$x(t) = \exp\left(-\frac{at^2}{2}\right), \quad y(t) = 1 - \exp\left(-\frac{at^2}{2}\right) \quad (4.2)$$

La costante a è da identificare a partire da opportune osservazioni sperimentali.

Come esemplificazione, in Figura 4.7 sono messi a confronto le osservazioni ottenute per la velocità dy/dt su una popolazione di 194 pazienti che hanno contratto il virus HIV a seguito di trasfusione di sangue e i risultati previsti dal modello (4.2); il valore della costante $a = 0.2232$ è ottenuto mediante il metodo dei minimi quadrati.

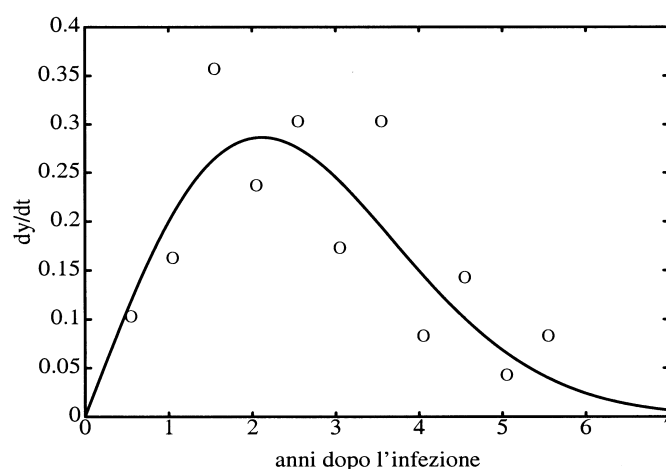


Figura 4.7: Confronto tra i dati osservati della velocità dy/dt in soggetti che hanno sviluppato AIDS a seguito di una trasfusione di sangue e i risultati del modello (4.2), con la costante a stimata mediante il metodo dei minimi quadrati.

4.4.2 Il modello

Il secondo modello matematico che considereremo è di interesse epidemiologico e studia, più precisamente, lo sviluppo della epidemia AIDS in una popolazione costituita da $N(t)$ individui a rischio di infezione per rapporti sessuali. Si suppone che vi sia una velocità di immigrazione costante indicata da B . Con $X(t)$, $Y(t)$, $A(t)$ e $Z(t)$ indichiamo, rispettivamente, il numero

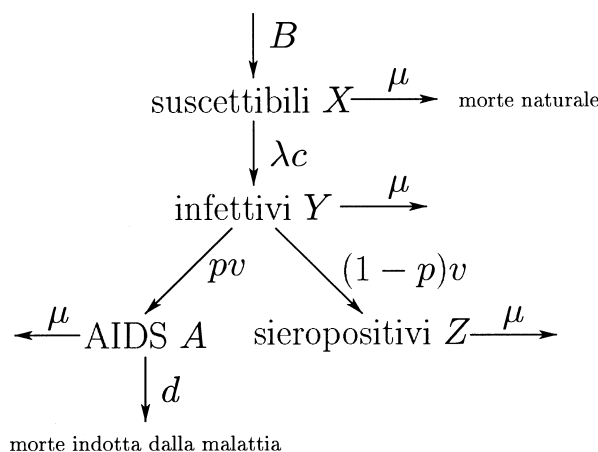


Figura 4.8: Diagramma di flusso della diffusione dell'AIDS.

degli individui suscettibili di infezione, gli infetti, i pazienti di AIDS e il numero dei sieropositivi che non sono infetti. Con μ si indica il tasso (velocità) di morte naturale, cioè non indotta dall'AIDS, mentre con d è indicata la velocità di morte dei pazienti AIDS.

A partire dal diagramma di flusso indicato in Figura 4.8, si ha il seguente modello mate-

matico

$$\frac{dX}{dt} = B - \mu X - \lambda cX, \quad \lambda = \frac{\beta Y}{N} \quad (4.3a)$$

$$\frac{dY}{dt} = \lambda cX - (v + \mu)Y \quad (4.3b)$$

$$\frac{dA}{dt} = pvY - (d + \mu)A \quad (4.3c)$$

$$\frac{dZ}{dt} = (1 - p)vY - \mu Z \quad (4.3d)$$

$$N(t) = X(t) + Y(t) + Z(t) + A(t) \quad (4.3e)$$

La quantità λ indica la probabilità di contrarre l'infezione da un partner scelto a caso, e quindi $\lambda = \beta Y/N$, ove β denota la probabilità di trasmissione; c indica il numero di partner sessuali; inoltre, p indica la proporzione di sieropositivi che sono infetti e v è la velocità (supposta costante) di flusso dall'infezione all'AIDS.

Assumendo $v \gg \mu$, si può mostrare che l'epidemia può svilupparsi quando $\beta c/v > 1$, che rappresenta quindi una *condizione di soglia* (espressa in termini del numero di partner sessuali, della probabilità di trasmissione β e del tempo medio di incubazione della malattia $1/v$).

Quando l'epidemia è in condizioni di svilupparsi (ossia, è soddisfatta la condizione di soglia), il sistema (4.3) ammette il seguente punto di equilibrio

$$\begin{aligned} \bar{X} &= \frac{(v + \mu)\bar{N}}{c\beta}, & \bar{Y} &= \frac{(d + \mu)(B - \mu\bar{N})}{pvd} \\ \bar{Z} &= \frac{(1 - p)(d + \mu)(B - \mu\bar{N})}{pd\mu}, & \bar{A} &= \frac{B - \mu\bar{N}}{d} \\ \bar{N} &= \frac{B\beta[\mu(v + d + \mu) + vd(1 - p)]}{[v + \mu][\beta(d + \mu) - pv]} \end{aligned}$$

che è *stabile* (le traiettorie convergono al punto stazionario con oscillazioni che si smorzano).

4.5 Cinetica dei traccianti

Un organismo vivente non è isolato dall'ambiente che lo circonda, ma è in continua interazione con esso.

In particolare, assorbe energia dall'ambiente, restituendo prodotti di scarto.

Un organismo vivente è, quindi, un *sistema aperto*, e la sua interazione con il suo ambiente può essere caratterizzata approssimativamente come uno stato stazionario, nel quale vi sono continui scambi di energia e di materia con l'ambiente.

Gli organismi di livello superiore tendono a mantenere i loro processi e le loro caratteristiche, come ad esempio la temperatura, il livello di glucosio nel sangue, costantemente entro certi limiti, nonostante piccoli disturbi.

Supponiamo ora che le proprietà di un sistema fisiologico siano studiate mediante un modello a compartimenti.

In tale tipo di modellizzazione, il sistema è caratterizzato, come abbiamo visto negli esempi precedenti, dai coefficienti di trasferimento.

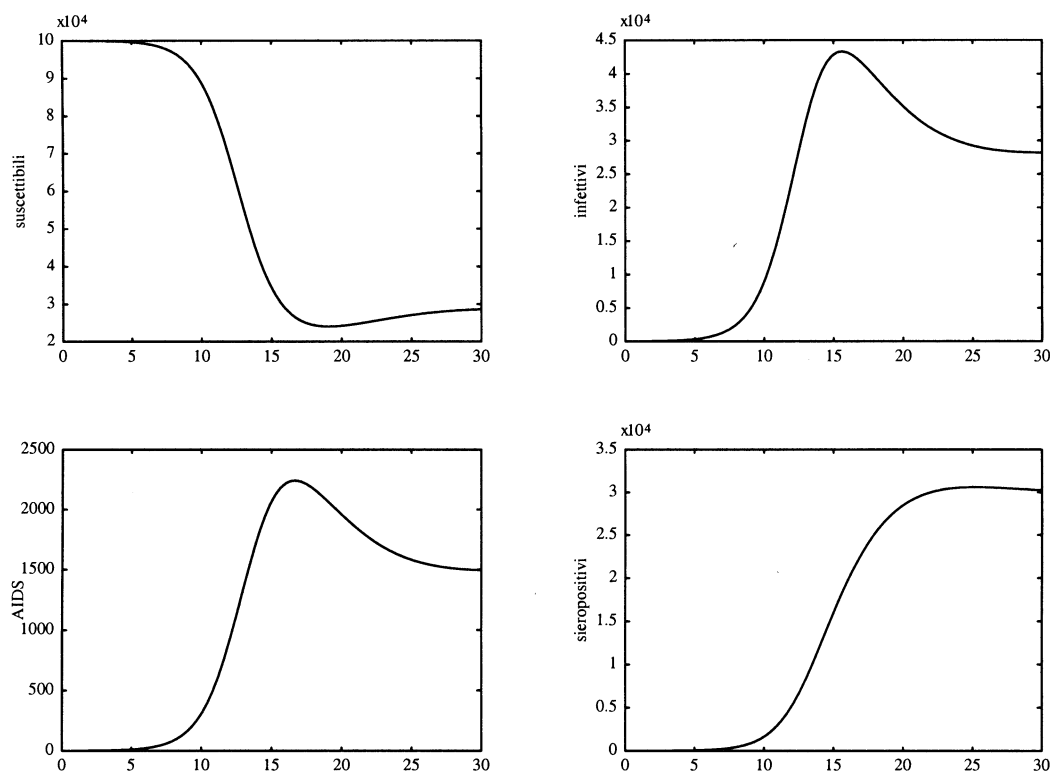


Figura 4.9: Illustrazione numerica del modello (4.3). $A(0) = Z(0) = 0$, $X(0) = 10^5$, $Y(0) = 10$, $B = 13333.3$, $v = 0.2$, $\mu = 1/32$, $d = 1$, $p = 0.3$, $\beta c/v = 5.15$.

I *dati sperimentali* per la *stima* di tali parametri possono essere ottenuti mediante la cosiddetta *tecnica dei traccianti*, che, in sostanza, consiste in una perturbazione dello stato stazionario in modo da ottenere uno stato *transiente* osservabile.

Più precisamente, viene introdotta, diciamo al tempo $t = 0$, in uno o più compartimenti del sistema una quantità fissata di *tracciante* (un colorante o un isotopo radioattivo), di volume trascurabile rispetto a quello dei compartimenti del sistema.

L'introduzione del materiale etichettato (*labeled* o *tagged*) al tempo zero perturba il sistema, in quanto improvvisamente vi è un piccolo eccesso di materiale; si suppone, comunque, che le caratteristiche dello stato stazionario rimangano immutate.

Si suppone, cioè, che il comportamento dinamico del materiale etichettato in un compartimento sia rappresentativo del comportamento di tutto il materiale.

Per $t > 0$, in ogni compartimento del sistema vi sono due tipi di particelle: quelle del materiale etichettato e quelle del materiale non etichettato (*unlabeled*, indicato anche come materiale *tracce*).

I due tipi di materiale sono, in generale, indistinguibili, ma si suppone che la quantità del materiale etichettato possa essere osservata e rilevata sperimentalmente in istanti successivi.

Tali osservazioni sperimentali sono alla base della costruzione di un conveniente stimatore

per l'identificazione dei parametri del modello, e risolvere, quindi, il *problema inverso*: dati i risultati forniti dal modello, stimare i parametri.

A scopo illustrativo, consideriamo un sistema a due compartimenti e supponiamo che le funzioni di input I_1, I_2 siano costanti.

Il modello può essere rappresentato nella seguente forma

$$\dot{y}_i = F_i(y_1, y_2) + I_i \quad i = 1, 2$$

Se \bar{y}_i indica la quantità costante di materiale non etichettato nel compartimento i , allo stato stazionario si ha

$$0 = \dot{\bar{y}}_i = F_i(\bar{y}_1, \bar{y}_2) + I_i \quad i = 1, 2$$

Supponiamo, ora, che al tempo $t = 0$ il sistema sia perturbato dall'iniezione di una piccola quantità di tracciante e indichiamo con $b_i(t)$ la velocità di input del tracciante nel compartimento i .

Sia, inoltre, $x_i(t)$ la quantità di tracciante nel compartimento i al tempo $t \geq 0$.

Per il fatto che il materiale tracciante e tracciato sono indistinguibili, possiamo supporre che la quantità totale $Q_i = x_i(t) + \bar{y}_i$ del tracciante e del tracciato nel compartimento i -mo soddisfi alle seguenti equazioni

$$\begin{aligned} \dot{Q}_1 &= F_1(Q_1, Q_2) + I_1 + b_1 \\ \dot{Q}_2 &= F_2(Q_1, Q_2) + I_2 + b_2 \end{aligned}$$

Possiamo ora ricavare un modello per la dinamica del tracciante, utilizzando l'ipotesi che le quantità $x_i(t)$ siano piccole.

Tale ipotesi può essere precisata, scrivendo che $x_i(t) = \epsilon z_i(t)$, con $0 < |\epsilon| \ll 1$.

Dalle equazioni precedenti si ricava allora per $i = 1, 2$

$$\epsilon \dot{z}_i = F_i(\bar{y}_1 + \epsilon z_1, \bar{y}_2 + \epsilon z_2) + I_i + b_i$$

da cui, mediante uno sviluppo in serie, arrestato ai termini di primo ordine

$$\begin{aligned} \epsilon \dot{z}_i &= F_i(\bar{y}_1, \bar{y}_2) + \epsilon z_1 \frac{\partial F_i}{\partial y_1}(\bar{y}_1, \bar{y}_2) \\ &\quad + \epsilon z_2 \frac{\partial F_i}{\partial y_2}(\bar{y}_1, \bar{y}_2) + O(\epsilon^2) + I_i + b_i \end{aligned}$$

Trascurando, infine, i termini del secondo ordine $O(\epsilon^2)$, si ottiene

$$\dot{x}_i = \frac{\partial F_i}{\partial y_1}(\bar{y}_1, \bar{y}_2)x_1 + \frac{\partial F_i}{\partial y_2}(\bar{y}_1, \bar{y}_2)x_2 + b_i$$

per $i = 1, 2$.

In questo modo si vede che le quantità x_i sono soluzioni di un sistema di equazioni differenziali *lineari* con coefficienti

$$a_{ij} = \frac{\partial F_i}{\partial y_j}(\bar{y}_1, \bar{y}_2) \approx f_{ij}, \quad (i, j = 1, 2)$$

Si può, pertanto, concludere con il seguente risultato importante:

nei limiti delle ipotesi fatte, i coefficienti di trasferimento a_{ij} relativi al modello lineare del tracciante forniscono una stima dei coefficienti di trasferimento f_{ij} del modello compartimentale.

4.6 Livelli trofici in un ecosistema

Si vogliono esaminare gli scambi di energia e di biomassa tra i livelli trofici (ossia, pertinenti alla nutrizione) di un particolare ecosistema.

In Figura 4.10 è rappresentato, in forma di schema a compartimenti, un ecosistema minimale, costituito da:

produttori primari (PP), *carnivori* (C), *erbivori* (H), *decompositori* (D) e *nutrienti* (N).

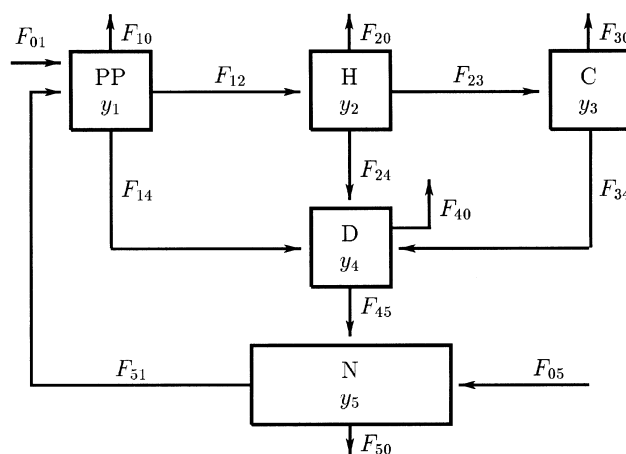


Figura 4.10: Schema a compartimenti di un ecosistema.

Con y_i viene indicata la biomassa del livello trofico rappresentato dal compartimento i -mo e con F_{ij} si indica il flusso di biomassa dal compartimento i -mo al compartimento j -mo. L'indice "0" si riferisce all'ambiente esterno, ossia ad esempio F_{i0} indica il flusso di biomassa dal compartimento i -mo verso l'ambiente.

Si hanno allora le seguenti equazioni di bilancio

$$\begin{aligned}\frac{dy_1}{dt} &= F_{01} + F_{51} - F_{10} - F_{12} - F_{14} \\ \frac{dy_2}{dt} &= F_{12} - F_{20} - F_{23} - F_{24} \\ \frac{dy_3}{dt} &= F_{23} - F_{30} - F_{34} \\ \frac{dy_4}{dt} &= F_{14} + F_{24} + F_{34} - F_{40} - F_{45} \\ \frac{dy_5}{dt} &= F_{05} + \gamma_4 F_{45} - F_{50} - \gamma_1 F_{51}\end{aligned}$$

ove γ_i indica il contenuto nutritivo di biomassa del compartimento i -mo; tale contenuto può dipendere dallo stadio di sviluppo dell'organismo e non è necessariamente costante nel tempo.

Per completare la definizione del modello è necessario dare una forma matematica particolare ai vari flussi F_{ij} .

A tale scopo si utilizzano i principi che riguardano i fenomeni di accrescimento delle popolazioni, gli effetti di interazioni di tipo predatore-preda, nonché le leggi fisiche e chimiche che regolano gli scambi con l'ambiente.

Ad ogni particolare scelta dei flussi F_{ij} corrisponde un particolare modello.

Naturalmente, nella scelta si presenta il solito dilemma: da una parte si vuole che il modello sia il più aderente possibile alla realtà, e dall'altra si desidera che il modello non sia “troppo complicato” dal punto di vista matematico; inoltre, il modello non deve essere “troppo ricco” di parametri da identificare.

La scelta finale è usualmente un “compromesso” tra le varie esigenze messe ora in evidenza, alla luce ovviamente dei *dati sperimentali* a disposizione per l'identificazione, nonché degli *strumenti matematici e numerici* disponibili per l'analisi e la risoluzione del modello.

A solo scopo illustrativo, di seguito forniamo un esempio di modellizzazione del sistema precedente

$$\begin{aligned}\frac{dy_1}{dt} &= ry_1 \left(1 - \frac{y_1}{K}\right) - (\rho_1 + \mu_1)y_1 - \frac{y_1 y_2 \beta_{12}}{L_{12} + y_1} \\ \frac{dy_2}{dt} &= \frac{y_1 y_2 \beta_{12}}{L_{12} + y_1} - (\rho_2 + \mu_2)y_2 - \frac{y_2 y_3 \beta_{23}}{L_{23} + y_2} \\ \frac{dy_3}{dt} &= \frac{y_2 y_3 \beta_{23}}{L_{23} + y_2} - (\rho_3 + \mu_3)y_3 \\ \frac{dy_4}{dt} &= \sum_{i=1}^3 \mu_i y_i - (\rho_4 + \mu_4)y_4 \\ \frac{dy_5}{dt} &= F_{05}(t) - \gamma_1 r y_1 \left(1 - \frac{y_1}{K}\right) + \gamma_4 \mu_4 y_4 - k_{50} y_5\end{aligned}$$

ove

$$r = \frac{r_{\max} y_5}{y_5 + C}$$

e opportune condizioni iniziali.

In particolare, l'accrescimento della biomassa è modellizzato in forma di logistica e il tasso di accrescimento r è una funzione (con saturazione di tipo Michaelis-Menten) della concentrazione del nutriente y_5 .

La biomassa è consumata dall'erbivoro y_2 , con un tasso di consumo di tipo Michaelis-Menten.

Tutti i processi di decadimento sono modellizzati mediante una cinetica del primo ordine (con tasso di decadimento μ_i), e ad ogni livello trofico, la biomassa viene ceduta all'ambiente con tassi proporzionali alla biomassa (costanti ρ_i). Pertanto, la biomassa presente ad ogni istante in ciascun livello trofico è il risultato del bilancio tra le velocità di ingresso e le velocità di consumo e di decadimento.

L'ultima equazione è un'equazione di bilancio per un nutriente (y_5), ad esempio azoto. L'accoppiamento con le altre equazioni è mediato dai parametri γ_1, γ_4 .

Il nutriente entra nell'ecosistema con velocità descritta dalla funzione $F_{05}(t)$, è perso per la produzione di biomassa ($\gamma_1 F_{51}$) ed è riciclato dal decadimento degli organismi ($\gamma_4 \mu_4 y_4$).

Le perdite di y_5 dovute al trasporto sono descritte da una reazione del primo ordine ($-k_{50} y_5$).

Models have limits: the secret is to have an appropriate model
which “fully” answers a limited question.
E. Clementi

Capitolo 5

Modelli discreti

5.1 Modello storico

Nel libro *Liber Abaci*, pubblicato nel 1202, Leonardo Fibonacci¹ pone, in particolare, il seguente problema:

*Ogni mese la femmina di una coppia di conigli partorisce una coppia di conigli (di sesso differente). Due mesi successivi la femmina della nuova coppia partorisce una coppia di conigli.
Determinare il numero dei conigli alla fine di un anno, supponendo che all'inizio dell'anno vi sia una sola coppia.*

5.1.1 Soluzione

Alla fine del primo mese vi sono due coppie di conigli, mentre alla fine del terzo mese vi sono tre coppie, in quanto una sola delle due coppie precedenti ha figli.

Ragionando in modo analogo e indicando con $F(n)$ il numero di coppie alla fine del mese n -mo, si ha la seguente relazione ricorrente

$$F(n+1) = F(n) + F(n-1), \quad F(0) = 1, F(1) = 2 \quad (5.1)$$

dalla quale si ha in particolare: $F(12) = 377$.

La relazione (5.1) è un esempio di *equazione alle differenze*.

Una *soluzione* di una equazione alle differenze è una *successione* $\{y_n\}$ che verifica l'equazione per ogni $n \geq n_0$.

Se $n + k_1$ e $n + k_2$ sono, rispettivamente, il massimo e il minimo indice con i quali la successione y_n compare nell'equazione, $k = k_1 - k_2$ è detto l'*ordine* dell'equazione.

¹Leonardo da Pisa, meglio conosciuto con il nome di Fibonacci (contrazione di *filius Bonacci*, cioè figlio di Bonaccio). Il *Liber abaci*, 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.

In particolare quindi, la (5.1) è una equazione alle differenze del *secondo ordine*.

Inoltre, dal momento che gli elementi della successione $\{F_n\}$ compaiono in forma lineare, la (5.1) è una equazione alle differenze *lineare* e poiché i coefficienti dell'equazione (in questo caso $1, -1, -1$) sono indipendenti da n , l'equazione è *lineare a coefficienti costanti*.

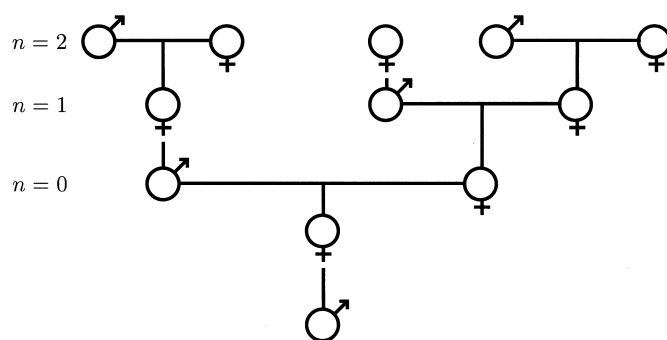
Infine, poiché la successione identicamente nulla ($y_n = 0$, per ogni n) è soluzione dell'equazione (5.1), essa viene detta equazione alle differenze *omogenea*.

Gli elementi della successione $\{F(n)\}$ sono detti *numeri di Fibonacci* e godono di interessanti proprietà sia dal punto di vista matematico che nelle applicazioni.

Come ulteriore esemplificazione di origine di tali numeri in natura, consideriamo il “pedigree”, o albero genealogico, di un maschio delle api.

Ogni maschio (noto anche come *fuco*) è prodotto in forma asessuata da una femmina (nota anche come *regina*); ogni femmina, comunque, ha due genitori, un maschio e una femmina.

L'albero genealogico è indicato in corrispondenza ai livelli dell'albero nella Figura seguente, dalla quale si vede il collegamento con i numeri di Fibonacci: l' n -mo antenato paterno è dato da $F(n+1)$, mentre l' n -mo antenato materno è $F(n+2)$ (avendo posto $F(0) = 0$ e $F(1) = 1$).



Dei numeri di Fibonacci è possibile dare una *rappresentazione esplicita*, risolvendo, nel modo che vedremo più in generale nel seguito, l'equazione alle differenze (5.1).

Posto ad esempio $f(0) = f(1) = 1$ (*condizioni iniziali*), per la successione $\{f(n)\}$ soluzione dell'equazione: $f(n+1) = f(n) + f(n-1)$ si ha la seguente formula, nota anche come *formula di Binet* (1843)

$$f(n) = \frac{1}{\sqrt{5}} \left(\frac{1+\sqrt{5}}{2} \right)^{n+1} - \frac{1}{\sqrt{5}} \left(\frac{1-\sqrt{5}}{2} \right)^{n+1} \quad (5.2)$$

per $n = 0, 1, 2, \dots$

Il numero

$$\phi := (1 + \sqrt{5})/2 \approx 1.61803 = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{f(n+1)}{f(n)}$$

detto *sezione aurea*, è importante in vari settori della matematica, dell'arte (la notazione ϕ ricorda $\Phi\iota\delta\iota\alpha\varsigma$, il noto scultore greco che ha utilizzato tale rapporto nelle sue sculture), e anche della biologia: le spirali logaritmiche in gusci di certi tipi di molluschi, la disposizione di foglie o rami di una pianta (*fillotassi*),...

Le equazioni alle differenze rappresentano uno strumento opportuno per modellizzare l'evoluzione di popolazioni nelle quali gli adulti “muoiono” e sono totalmente sostituiti dalla

progenie a intervalli fissati (ossia, le generazioni non si sovrappongono), o di popolazioni di organismi che subiscono cambiamenti improvvisi o hanno un ciclo di vita discreto.

5.2 Duplicazione di cellule

Supponiamo che una popolazione di cellule si dupli in maniera sincrona, ossia ogni membro produca r cellule figlie.

Indicando con y_n il numero di cellule nella generazione n -ma, si ha

$$y_{n+1} = r y_n \quad (5.3)$$

La successione $\{y_n\}$ è quindi soluzione di una equazione alle differenze lineare omogenea del primo ordine.

Se il tasso di produzione r è indipendente dal numero n della generazione, l'equazione è a *coefficienti costanti*.

La (5.3) rappresenta il corrispondente discreto del modello di Malthus *continuo* $y' = \lambda y$.

Se y_0 è il numero iniziale di cellule, si ha

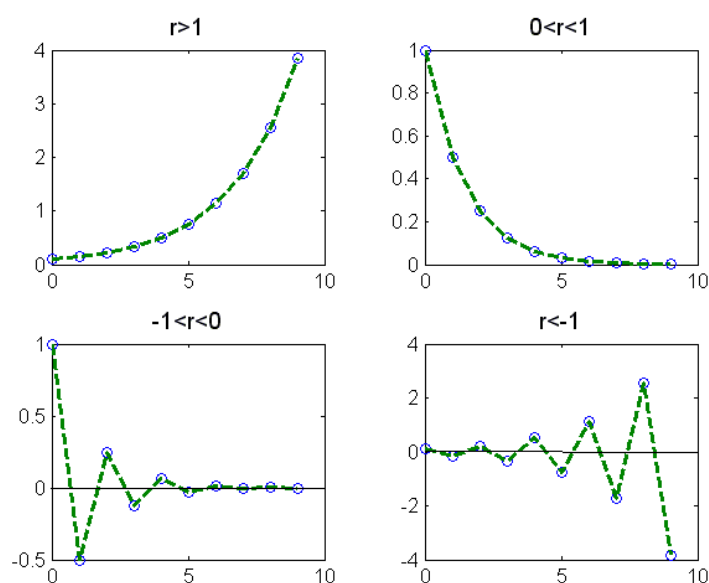
$$y_{n+1} = r(r y_{n-1}) = r[r(r y_{n-2})] = \dots = r^{n+1} y_0$$

da cui la *formula risolutiva*

$$y_n = r^n y_0$$

L'espressione: $y_n = c r^n$, con c costante arbitraria, viene detta *soluzione generale*, in quanto ogni soluzione particolare (individuata da una condizione iniziale y_0) può essere ottenuta fissando opportunamente la costante c (in questo caso $c = y_0$).

La grandezza di r determina il comportamento della popolazione.



Nell'ambito dell'applicazione allo studio delle popolazioni ($r > 0$) si ha accrescimento di tipo esponenziale per $r > 1$ e decrescimento per $0 < r < 1$.

Per il corrispondente modello continuo i due tipi di comportamento sono determinati dal segno di λ .

È opportuno, comunque, sottolineare la “varietà” di comportamenti che possono avere, in generale, le soluzioni dell'equazione (5.3).

Nel modello continuo, si hanno comportamenti “oscillatori” quando λ è complesso.

5.2.1 Equazione non omogenea

L'equazione (5.3) può essere generalizzata nel seguente modo

$$y_{n+1} = r y_n + d \quad (5.4)$$

ove il termine d può rappresentare una immissione ($d > 0$) o un prelievo ($d < 0$) di cellule. Per semplicità supporremo tale termine indipendente da n .

Grazie alla linearità dell'equazione, la soluzione generale di (5.4) è la somma della soluzione generale della omogenea e di una soluzione particolare della (5.4).

La soluzione particolare viene ricercata della forma: $y_n = k$, con k costante da determinare. Sostituendo tale soluzione in (5.4), si ha

$$k = kr + d$$

da cui, nel caso $r \neq 1$

$$k = \frac{d}{1-r}$$

La soluzione generale della (5.4) è allora data da

$$y_n = c r^n + \frac{d}{1-r}$$

La costante c può essere determinata in maniera univoca dalla condizione iniziale y_0 . Più precisamente si ha

$$y_n = \left(y_0 - \frac{d}{1-r} \right) r^n + \frac{d}{1-r} \quad (5.5)$$

La trattazione per il caso particolare $r = 1$ è lasciata come esercizio.

Dall'espressione (5.5) si possono ricavare utili informazioni sul comportamento della soluzione per n “grande”; ad esempio, si vede che per $|r| < 1$ la successione y_n tende al valore $\bar{y} = d/(1-r)$.

Come abbiamo visto, il valore \bar{y} soddisfa all'equazione

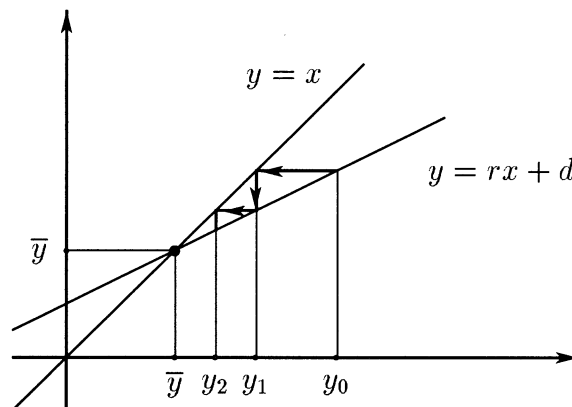
$$\bar{y} = r \bar{y} + d$$

Per tale motivo esso viene chiamato un *punto stazionario*, in quanto se si assume come punto iniziale $y_0 = \bar{y}$ la successione y_n ha il valore costante $y_n = \bar{y}$.

Il fatto che per $|r| < 1$ la successione y_n converga a \bar{y} per ogni valore iniziale y_0 dice che il punto \bar{y} è un *punto stabile*.

La determinazione del carattere di stabilità dei punti stazionari è uno degli obiettivi più importanti nello studio delle equazioni alle differenze, in particolare nel caso in cui queste corrispondano a modelli di popolazioni.

Il comportamento della soluzione dell'equazione alle differenze (5.4) è illustrato nella seguente Figura.



5.3 Equazioni lineari a coefficienti costanti

Per risolvere la seguente equazione alle differenze lineare a coefficienti costanti di ordine k ($k \geq 1$)

$$a_k y_{n+k} + a_{k-1} y_{n+k-1} + \cdots + a_0 y_n = g_n \quad (5.6)$$

ove a_0, \dots, a_k sono costanti assegnate, con $a_k \neq 0$, e g_n è una successione assegnata, si comincia a considerare l'equazione caratteristica dell'equazione omogenea

$$a_k z_{n+k} + a_{k-1} z_{n+k-1} + \cdots + a_0 z_n = 0 \quad (5.7)$$

Tale equazione corrisponde alla seguente equazione algebrica di grado k

$$a_k r^k + a_{k-1} r^{k-1} + \cdots + a_1 r + a_0 = 0$$

Se r_i sono le radici, che qui supporremo per semplicità reali e distinte, la soluzione generale dell'equazione (5.7) è data dalla seguente combinazione lineare

$$z_n = c_1 r_1^n + c_2 r_2^n + \cdots + c_k r_k^n \quad (5.8)$$

ove c_1, c_2, \dots, c_k sono costanti arbitrarie.

La soluzione generale dell'equazione non omogenea (5.6) è allora ottenuta sommando alla soluzione (5.8) una soluzione particolare della (5.6).

Illustriamo il risultato mediante esempi.

5.3.1 Esempio 1

Consideriamo la seguente equazione alle differenze omogenea del terzo ordine

$$z_{n+3} - 13z_{n+1} + 12z_n = 0 \quad (5.9)$$

Le radici dell'equazione caratteristica: $r^3 - 13r + 12 = 0$ sono $1, 3, -4$.

Dalla formula (5.8) si ha la seguente *soluzione generale*

$$z_n = c_1 1^n + c_2 3^n + c_3 (-4)^n = c_1 + c_2 3^n + c_3 (-4)^n \quad (5.10)$$

Più precisamente, il fatto che z_n definita in (5.10) sia una soluzione generale significa, da una parte che tutte le successioni z_n che si ottengono al variare comunque delle costanti c_1, c_2, c_3 sono soluzioni dell'equazione (5.9) (e ciò è conseguenza del fatto che l'equazione è lineare e che le successioni $1^n, 3^n, (-4)^n$ sono soluzioni particolari), e dall'altra che, fissata una qualunque soluzione particolare della (5.9), essa può essere ottenuta dalla (5.10) per opportuni valori delle costanti.

Consideriamo, ad esempio, la soluzione particolare che assume i valori iniziali

$$z_0 = -\frac{1}{2}, \quad z_1 = 0, \quad z_2 = -16 \quad (5.11)$$

In corrispondenza, devono essere verificate le seguenti equazioni

$$\begin{cases} c_1 + c_2 + c_3 = -\frac{1}{2} \\ c_1 + 3c_2 + (-4)c_3 = 0 \\ c_1 + 9c_2 + 16c_3 = -16 \end{cases} \quad (5.12)$$

che formano un sistema lineare di tre equazioni nelle tre incognite c_1, c_2, c_3 .

Si vede facilmente che la matrice dei coefficienti è non singolare (in quanto matrice di Vandermonde dei tre numeri distinti $1, 3, -4$), per cui il sistema ha una ed una sola soluzione, data da $c_1 = 1, c_2 = -1, c_3 = -1/2$.

Osserviamo che la non singolarità della matrice dei coefficienti significa che le tre successioni $1^n, 3^n, (-4)^n$ sono *linearmente indipendenti*, ossia che nessuna delle tre può essere ottenuta come combinazione lineare delle altre due.

★ Tale proprietà è vera anche nel caso generale (5.8) ed è conseguenza del fatto che le radici r_i sono state supposte distinte.

5.3.2 Esempio 2

Calcoliamo la soluzione generale della seguente equazione alle differenze

$$y_{n+2} - 3y_{n+1} + 2y_n = 3^n \quad (5.13)$$

Come soluzione particolare si può “tentare” la successione $k3^n$, con k costante da determinare.

Sostituendo nell'equazione, si ottiene

$$k(3^{n+2} - 3 \cdot 3^{n+1} + 2 \cdot 3^n) = 3^n \Rightarrow (9 - 9 + 2)k = 1 \Rightarrow k = \frac{1}{2}$$

Dal momento che l'equazione omogenea corrispondente all'equazione data ha come radici $r = 1$ e $r = 2$, la soluzione generale richiesta è data da

$$y_n = c_1 + c_2 2^n + \frac{1}{2} 3^n$$

5.4 Razionamento dell'acqua

Supponiamo che a seguito del razionamento dell'acqua sia possibile irrigare il giardino soltanto durante le ore dalle 21 alle 9. Sia q la quantità di acqua fornita al terreno in tale periodo, mentre, per ipotesi, metà della quantità totale nel suolo si perde per evaporazione o assorbimento durante il periodo di tempo dalle 9 alle 21.

Descrivere la variazione nel tempo della quantità di acqua presente nel terreno.

Supponiamo che il terreno contenga una quantità iniziale I di acqua alle 21 del primo giorno di razionamento e sia y_n la quantità di acqua presente nel terreno alla fine dell' n -mo periodo di 12 ore; ossia, y_0 è la quantità iniziale I , y_1 è la quantità alle 9 del giorno successivo, y_2 alle 21 dello stesso giorno, e così via.

Si ha allora, per $n = 0, 1, 2, \dots$

$$\begin{cases} y_{n+2} = \frac{1}{2}y_n + q & n \text{ dispari} \\ y_{n+2} = \frac{1}{2}y_n + \frac{q}{2} & n \text{ pari} \end{cases} \Rightarrow y_{n+2} - \frac{1}{2}y_n = \frac{q}{4}(3 - (-1)^n)$$

L'equazione caratteristica della equazione alle differenze omogenea è data da

$$r^2 - \frac{1}{2} = 0 \Rightarrow r = \pm \frac{1}{\sqrt{2}}$$

La soluzione generale della equazione omogenea è data dalla successione

$$c_1 (\sqrt{2})^{-n} + c_2 (-\sqrt{2})^{-n}$$

Si cerca poi una soluzione particolare dell'equazione completa della forma

$$a + b(-1)^n \Rightarrow a + b(-1)^{n+2} - \frac{1}{2}a - \frac{1}{2}b(-1)^n = \frac{3q}{4} - \frac{q}{4}(-1)^n$$

da cui

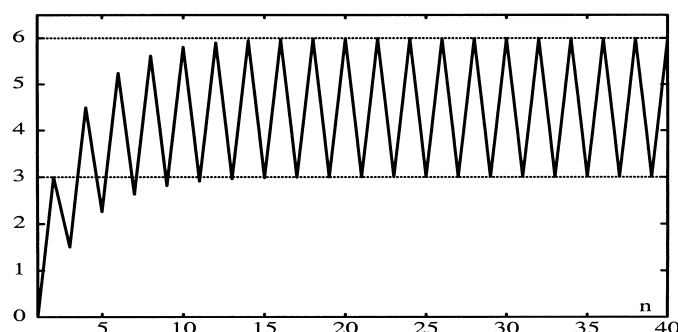
$$\begin{cases} a = 3q/2 \\ b = -q/2 \end{cases}$$

La soluzione generale è quindi data dalla seguente successione

$$y_n = c_1 (\sqrt{2})^{-n} + c_2 (-\sqrt{2})^{-n} + \frac{q}{2}[3 - (-1)^n]$$

Imponendo le condizioni iniziali $y_0 = I$ e $y_1 = I + q$, si ottiene la soluzione

$$y_n = \frac{I - q}{2}(\sqrt{2})^{-n} \left\{ \sqrt{2}[1 - (-1)^n] + [1 + (-1)^n] \right\} + \frac{q}{2}[3 - (-1)^n]$$



rappresentata nella seguente Figura.

Per $n \rightarrow \infty$ la soluzione oscilla tra i due valori q e $2q$.

Con opportuna scelta del valore q è quindi possibile mantenere la quantità di acqua nel terreno entro una banda desiderata.

Il problema considerato è quindi un esempio della possibilità di *controllare* l'evoluzione di un sistema.

Problemi del tutto analoghi si hanno nell'ambito del *dosaggio di farmaci* e nella *radioterapia*.

5.5 Un modello relativo alle cellule del sangue

I sistemi fisiologici dei mammiferi, in condizioni normali, mostrano dei comportamenti riconoscibili e prevedibili.

Ad esempio, in stato di salute, la respirazione è oscillatoria, mentre il numero delle cellule nel sangue è praticamente costante.

Comunque, in certe malattie, tali comportamenti possono cambiare.

Sistemi che normalmente oscillano possono diventare stazionari, o per lo meno oscillare in una maniera differente, e sistemi che erano stazionari cominciano a oscillare, anche in maniera complicata.

Tali disordini sono indicati con il nome di malattie dinamiche (*dynamical diseases*).

Numerose malattie dinamiche sono state riscontrate nel sistema respiratorio, nel sistema circolatorio e in altre aree (*The concept of an internal oscillation as a pathological state, replacing the normal state of metabolic activity has many implications for treatment. By understanding the temporal aspects of the illness, it may become possible to schedule medication so as to restore normal rhythmicity in the metabolic system*, Luce).

In particolare, nel sangue un tipo di anemia e certe forme di leucemia sono state identificate come malattie dinamiche.

Per comprendere la natura di tali malattie e studiare delle strategie per il loro trattamento, oltre naturalmente ai metodi di laboratorio e clinici, possono risultare utili i modelli matematici.

Nel seguito cercheremo brevemente di vedere come un modello matematico basato su una equazione alle differenze, ossia un modello dinamico discreto, possa essere utilizzato per spiegare il comportamento e le possibili origini delle malattie dinamiche.

Per lo studio delle popolazioni di cellule del sangue esistono da alcuni anni numerosi modelli, a differenti livelli di complicazione, sia fisiologica che matematica.

Nel seguito ci limiteremo a considerare un modello semplice, con il solo scopo di illustrare le idee di base e i possibili sviluppi.

Incominceremo a ricordare, per comodità, alcuni dati fisiologici.

Formazione e distruzione delle cellule del sangue

Il sangue è un tessuto costituito da due componenti: una sostanza intercellulare, il *plasma* e una parte corpuscolare costituita dai *globuli rossi* (o eritrociti, *red blood cells*), dai *globuli bianchi* (o leucociti, *white blood cells*) e le *piastrine* (o trombociti, *platelets*). Ciascun tipo di cellula sanguigna ha funzioni speciali.

I globuli rossi portano ossigeno ai tessuti, i globuli bianchi difendono il corpo dalle infezioni, e le piastrine sono fondamentali nel processo di coagulazione.

In condizioni normali, il numero e il tipo di cellule sanguigne prodotte è regolato da un meccanismo di controllo sulla base delle necessità (controllo feedback).

In maniera schematica, una mancanza di ossigeno porta alla produzione dell'ormone eritropoietina, che stimola uno sviluppo dei globuli rossi tra le cellule primitive e specializzate.

Con l'eccezione dei linfociti (un tipo di globuli bianchi prodotti nei tessuti linfatici), i globuli bianchi derivano da cellule primitive residenti nel midollo osseo.

Tali cellule primitive sono dette essere *pluripotenziali* per il fatto che sono in grado di produrre cellule formative specializzate (*committed stem cells*), ossia cellule che possono svilupparsi in uno dei tipi di cellule del sangue.

Una volta che si sono formate, le cellule formative proliferano (attraverso un processo di divisione cellulare).

Dopo una fase di maturazione, le cellule diventano cellule di un certo tipo e entrano nella circolazione sanguigna. Tale processo richiede un certo numero di giorni.

Le cellule del sangue possono morire, sia per età che per infezione o malattia. Il processo ora descritto è illustrato in maniera schematica in Figura 5.1.

5.5.1 Modello matematico

In condizioni normali, la concentrazione delle cellule è sostanzialmente costante, o può presentare piccole oscillazioni.

Si tratta, tuttavia, di un bilancio stazionario, nel senso che la popolazione subisce nel tempo una continua produzione e eliminazione di elementi.

Indicando con Δ l'*unità di tempo* con la quale si vuole studiare il fenomeno, poniamo $t_i = i\Delta$, per $i = 0, 1, 2, \dots$ e indichiamo con x_i il numero di cellule del sangue di un certo tipo, per chilogrammo di peso corporeo, al tempo t_i .

Consideriamo quindi la seguente equazione di bilancio in ciascun intervallo di tempo $[t_i, t_{i+1}]$

$$x_{i+1} - x_i = -d(x_i) + p(x_i) \quad (5.14)$$

ove la funzione d indica il numero di cellule distrutte nell'intervallo di tempo $[t_i, t_{i+1}]$ e, analogamente, p misura il numero di cellule prodotte in tale intervallo.

La forma di tali funzioni deve essere identificata sulla base di dati fisiologici e sperimentali.

Per semplicità supporremo che tali funzioni siano dipendenti soltanto dal numero di cellule presenti al tempo t_i .

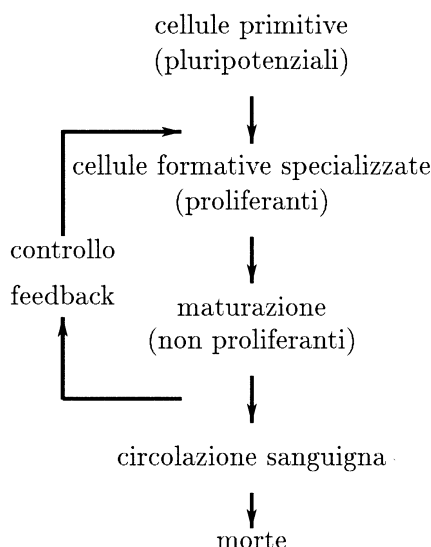


Figura 5.1: Illustrazione schematica del processo di formazione e distruzione delle cellule del sangue.

Per quanto riguarda in particolare la funzione d , assumeremo che durante ogni intervallo di tempo sia distrutta una frazione costante delle cellule presenti, ossia

$$d(x_i) = cx_i \quad (5.15)$$

ove c è una costante adimensionata indipendente da i e x_i , chiamata *coefficiente di distruzione*.

La forma particolare della funzione di produzione p può essere determinata tenendo conto delle seguenti considerazioni.

Da osservazioni fisiologiche si ha che tale funzione deve essere una funzione decrescente, in quanto la velocità di produzione aumenta quando il numero delle cellule diminuisce.

Vi è, comunque, un livello critico al di sotto del quale un organismo non può recuperare, e d'altra parte, la produzione non è necessaria a livelli elevati di cellule.

Si può quindi ipotizzare che la funzione p deve essere tale che $p(0) = 0$, cresce inizialmente, raggiunge un massimo, e successivamente decresce.

Come esemplificazione, ricordiamo la seguenti funzioni

$$p(x) = \frac{b\theta^m x}{\theta^m + x^m} \quad (5.16)$$

$$p(x) = bx^s e^{-sx/r} \quad (5.17)$$

proposte, rispettivamente da Mackey e Glass (19771) e Lasota (1977), per lo studio di una popolazione di granulociti.

Le quantità b, θ (cellule/ kg), m, b, s e r sono parametri da identificare mediante una procedura di fitting.

La funzione (5.16) ha un unico massimo e un solo punto di flesso, mentre la funzione (5.17) ha un solo punto di massimo, ma due punti di flesso per $s > 1$. Le due funzioni sono rappresentate in Figura 5.2.

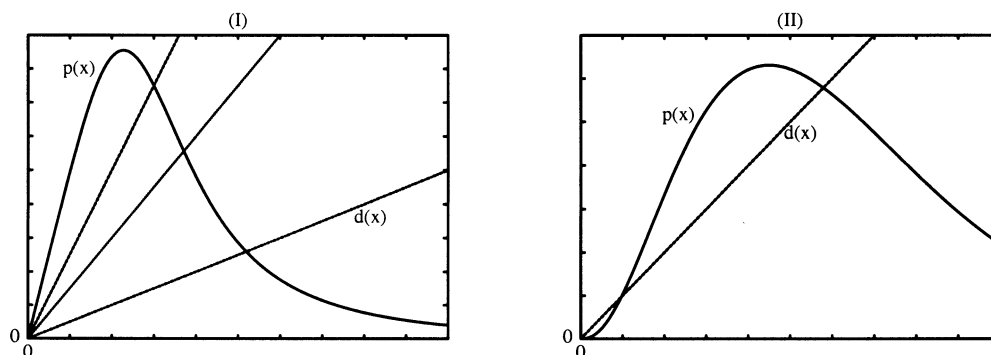


Figura 5.2: Rappresentazione delle funzioni (5.16) e (5.17) .

Il modello (5.14) con l'ipotesi (5.15) può essere scritto nella seguente forma

$$x_{i+1} = f(x_i), \quad \text{per } i = 0, 1, 2, \dots, \quad (5.18)$$

ove la funzione

$$f(x) = (1 - c)x + p(x) \quad (5.19)$$

è detta la *funzione di iterazione* del modello.

In condizioni normali, le cellule raggiungono un livello al quale la produzione e la distruzione delle cellule del sangue avvengono alla medesima velocità.

Tale valore, indicato per il seguito con \bar{x} , viene detto *livello stazionario* (*steady-state*).

Per definizione, si ha che \bar{x} è una soluzione dell'equazione $d(\bar{x}) = p(\bar{x})$, o equivalentemente \bar{x} è un *punto fisso* della funzione di iterazione f , ossia $\bar{x} = f(\bar{x})$.

In Figura 5.2 vengono illustrati i valori stazionari nel caso in cui $d(x)$ abbia la forma (5.15) e $p(x)$ abbia la forma (5.16) e rispettivamente (5.17).

Osserviamo, in particolare, che nel secondo caso si possono avere, oltre al valore $\bar{x} = 0$, altri due livelli stazionari.

Il coefficiente di distruzione c , il tempo unitario Δ e le costanti nella definizione della funzione di produzione $p(x)$ sono dei *parametri* del modello.

Una malattia dinamica corrisponde, dal punto di vista matematico, al fatto che alcuni di tali parametri hanno dei valori che si discostano opportunamente da quelli che definiscono un livello stazionario.

Pertanto, lo studio di come i livelli stazionari dipendono dai parametri del modello possono essere di aiuto a identificare la natura del disordine e nello studio degli eventuali trattamenti.

Tale studio viene detto *analisi della stabilità del modello*. In particolare, risulta importante esaminare se i livelli stazionari sono *attrattivi*, nel senso che ora preciseremo.

La Figura 5.3 fornisce una interpretazione intuitiva della stabilità di un sistema.

I punti A, B, C, D corrispondono alle posizioni stazionarie di una pallina lungo un percorso collinoso: quando la pallina è posta in una di tali posizioni, essa vi rimane in quiete.

Comunque, solo A e C sono *stabili*: per essi è possibile indicare una zona (di dimensioni dipendenti dal punto considerato) tale che se la pallina viene spostata in uno qualunque dei punti di tale zona essa ritorna al punto iniziale.

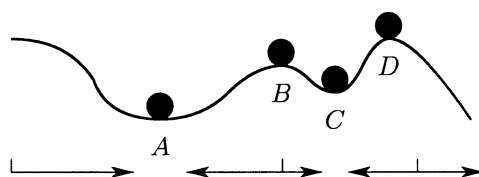


Figura 5.3: Illustrazione intuitiva della stabilità. I punti A , C sono attrattori (stati stazionari stabili); le loro regioni di attrazione sono indicate in basso. B e D sono stati stazionari instabili.

Tale zona è chiamata *regione di attrazione* (o *bacino*) e uno stato stazionario stabile è detto un *attrattore*.

La regione di attrazione è un concetto estremamente importante nelle applicazioni. La sua “ampiezza” caratterizza la stabilità di un punto stazionario.

Uno stato stazionario può essere stabile, ma tale fatto può essere di scarsa importanza pratica se la sua regione di attrazione è piccola.

In questo senso A è “più stabile” del punto C .

Per un modello della forma (5.19) l’esistenza dei livelli stazionari e la loro stabilità dipendono naturalmente dalle proprietà della funzione di iterazione f .

Ricordiamo, in particolare, che se tale funzione è derivabile, e se in un punto fisso \bar{x} (corrispondente a un livello stazionario) si ha $|f'(\bar{x})| < 1$, allora il punto è *stabile* e la zona di stabilità può essere ricavata esaminando l’insieme dei punti x che sono in un intorno del punto \bar{x} e per i quali $|f'(x)| < 1$.

Accanto ai punti fissi della funzione f , ossia ai punti \bar{x} tali che se $x_0 = \bar{x}$, allora $x_1 = f(x_0) = x_0$, ha interesse la ricerca delle *orbite periodiche*.

Un’orbita, o traiettoria, del sistema dinamico (5.19) è una soluzione dell’equazione alle differenze corrispondente ad una particolare condizione iniziale x_0 .

Quando per $x_0 = \bar{x}$ si ha $x_n = x_0$, per un determinato $n \geq 2$, allora la traiettoria corrispondente viene detta periodica con periodo n .

In questo caso, il sistema passa infinite volte attraverso gli stati x_0, x_1, \dots, x_{n-1} , ognuno dei quali può essere considerato un punto iniziale.

Lo studio delle orbite periodiche può essere ricondotto allo studio dei punti fissi della funzione composta $f^n = f \circ f \circ \dots \circ f$, n volte, e quindi a quello della derivata della funzione f^n .

In questo modo si possono individuare quali sono le orbite stazionarie periodiche che sono stabili e quali, invece, sono limitate, ma non convergono ad alcuna orbita periodica (ossia, come si dice, non sono *asintoticamente periodiche*).

Se si parte da un punto che è sufficientemente vicino a un’orbita periodica stabile, allora la sua orbita converge all’orbita periodica.

In altre parole, un’orbita asintoticamente periodica si comporta con una certa prevedibilità, mentre un’orbita che non è asintoticamente periodica appare random.

Per tale motivo, un’orbita limitata che non è asintoticamente periodica viene indicata come *caotica*.

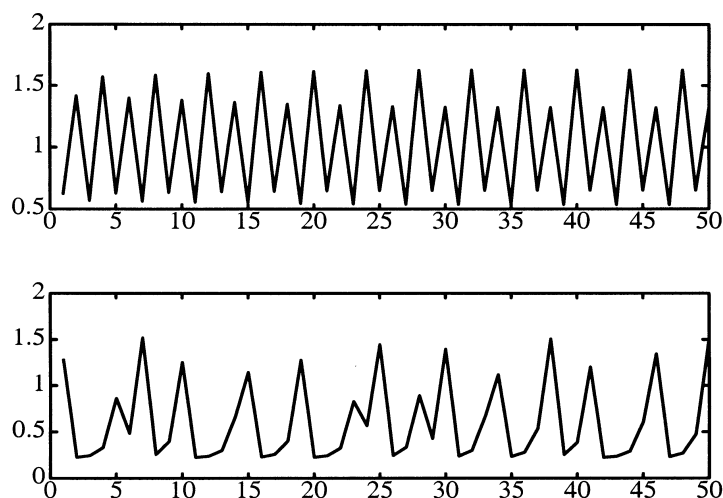


Figura 5.4: Due soluzioni del modello (5.18), con $p(x)$ data da (5.17) e corrispondenti a due valori diversi del parametro c .

Come illustrazione, in Figura 5.4 sono rappresentate due soluzioni ottenute con il modello (5.18) e $p(x)$ definita come in (5.17).

Le due soluzioni corrispondono agli stessi parametri b, s e r ma la seconda corrisponde ad un parametro di distruzione c maggiore.

Mentre nella prima si nota un comportamento periodico, nella seconda, che è ottenuta dopo 2000 iterazioni, si ha un comportamento caotico.

Tali comportamenti del modello matematico possono essere utilizzati per studiare il comportamento *osservato sperimentalmente* della concentrazione di emoglobina e del numero di reticolociti (un tipo particolare di globuli rossi) in presenza di anemia emolitica (*hemolytic anemia*), una patologia nella quale la quantità di emoglobina o il numero dei globuli rossi sono al di sotto dei livelli normali.

Segnaliamo un'altra situazione patologica nella quale il modello matematico può essere utile.

Nella leucemia cronica mielogena (*chronic myelogenous leukemia*), una forma di cancro dei globuli bianchi caratterizzata da una produzione eccessiva di granulociti, si hanno dati sperimentali che indicano una variazione periodica intorno a livelli elevati.

Negli ultimi anni si è sviluppato sui problemi precedenti un grande sforzo di ricerca, motivato, come abbiamo illustrato nel presente esempio, dalle interessanti implicazioni nell'ambito biologico, ma anche da altre importanti applicazioni, quali ad esempio la fluidodinamica (per lo studio, in particolare, della *turbolenza*).

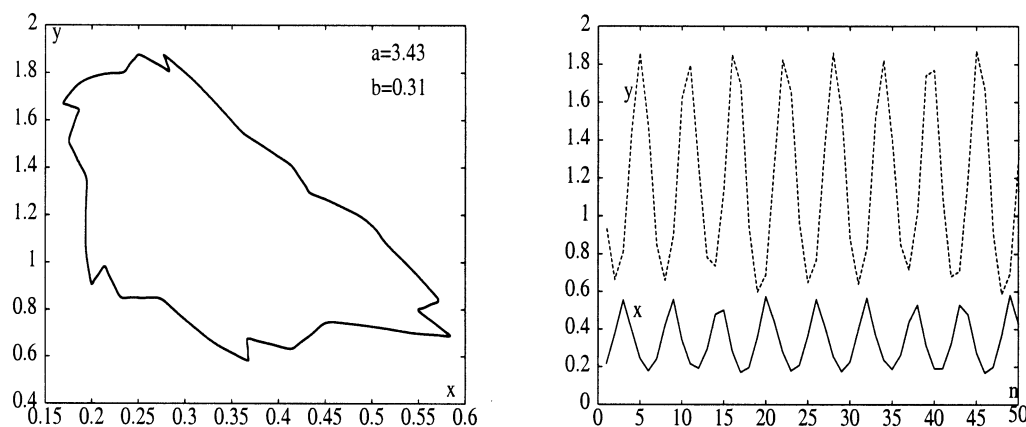


Figura 5.5: Comportamento asintotico delle popolazioni per $a = 3.43$ e $b = 0.31$.

5.6 Modello discreto predatore-preda

Il seguente sistema alle differenze

$$\begin{aligned}x_{n+1} &= a x_n (1.0 - x_n) - x_n y_n \\ y_{n+1} &= \frac{1}{b} x_n y_n\end{aligned}$$

è un modello discreto di interazione tra due specie: una preda x_n e un predatore y_n .

In assenza dei predatori, la popolazione delle prede è governata dall'equazione $a x_n (1 - x_n)$, che viene chiamata *equazione della logistica discreta*.

Inoltre, si assume che ogni predatore uccida un numero di prede proporzionale all'abbondanza delle prede.

Per quanto riguarda il tasso di accrescimento del predatore, si assume che il numero della prole prodotta da ogni predatore sia proporzionale al numero delle prede che uccide.

Lo studio della stabilità del sistema richiede una opportuna generalizzazione dei procedimenti introdotti in precedenza.

Qui ci limiteremo a presentare i risultati di due esperienze numeriche che mettono in evidenza la potenzialità delle equazioni alle differenze non lineari nella modellistica matematica.

Nelle Figure 5.5 e 5.6 è rappresentato il comportamento delle popolazioni per n “grande” in corrispondenza a due valori differenti del parametro di accrescimento a .

Nel primo caso (Figura 5.5) si ha una situazione di sostanziale stabilità, nel senso che asintoticamente i punti di coordinate (x_n, y_n) ripercorrono la stessa traiettoria di forma “ellittica”: ad un aumento della popolazione dei predatori segue una diminuzione della popolazione delle prede e quindi successivamente una diminuzione dei predatori e 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 (cfr. Figura 5.6), chiamato in letteratura *attrattore strano* (*strange attractor*).

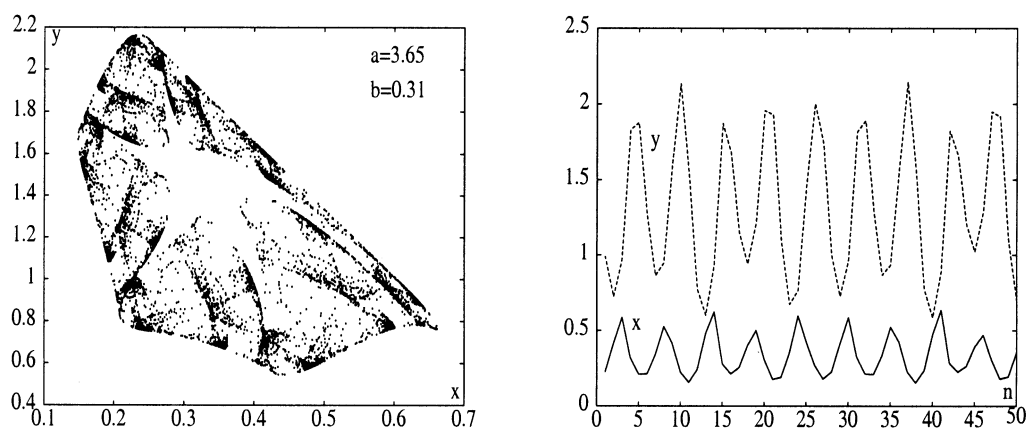


Figura 5.6: Comportamento asintotico delle popolazioni per $a = 3.65$ e $b = 0.31$.

Lo studio di tali comportamenti dei sistemi non lineari, iniziato a partire dagli anni '70, ha interesse in vari campi che vanno, per citarne alcuni, dalle applicazioni ai modelli economici allo studio della fisiologia del cuore.

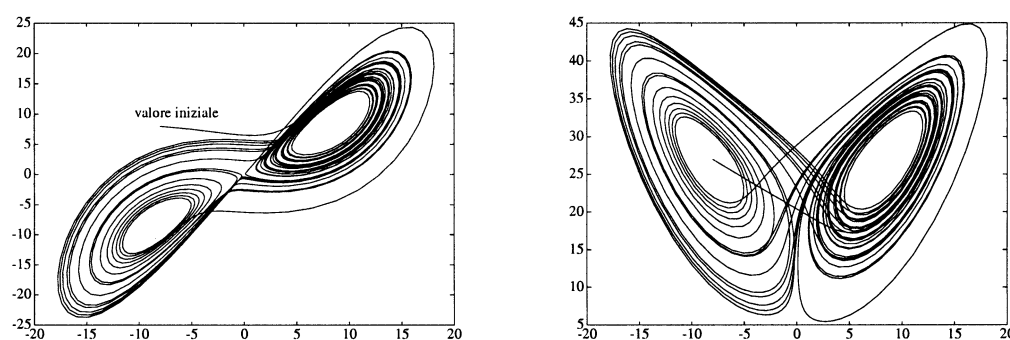


Figura 5.7: Modello di Lorenz corrispondente ai valori $b = 8/3$, $\sigma = 10$ e $r = 28$ e ai valori iniziali $y_1 = -8$, $y_2 = 8$ e $y_3 = r - 1$. Nella prima figura sono rappresentate le traiettorie (y_1, y_2) e nella seconda le traiettorie (y_1, y_3) .

5.6.1 Effetto butterfly

Il seguente sistema differenziale

$$\begin{aligned} y_1' &= -\sigma y_1 + \sigma y_2 \\ y_2' &= -y_1 y_3 + r y_1 - y_2 \\ y_3' &= y_1 y_2 - b y_3 \end{aligned}$$

ove σ, r e b sono costanti positive, noto in letteratura come *modello di Lorenz*, rappresenta un modello per lo studio della turbolenza atmosferica in una regione di aria all'interno di un accumulo di nubi (*J. Atmos. Sci.* (1963)).

Il sistema presenta un ovvio punto stazionario (derivate y'_1, y'_2, y'_3 nulle) 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

$$r \geq r_c = \frac{\sigma(\sigma + b + 3)}{\sigma - b - 1}$$

La Figura 5.7 corrisponde ai valori $b = 8/3$, $\sigma = 10$ e $r = 28$. Come valori iniziali si sono assunti i valori $y_1 = -8$, $y_2 = 8$ e $y_3 = r-1$. I risultati, ottenuti numericamente sull'intervallo $(0, 20)$, mostrano l'assenza di soluzioni periodiche; tuttavia, le traiettorie rimangono limitate.

In questo caso si dice che il comportamento delle soluzioni del sistema è di tipo *caotico*.

In effetti, a piccoli cambiamenti nelle condizioni iniziali corrispondono grandi e imprevedibili variazioni nelle orbite.

In altre parole, comunque siano esatte le misurazioni delle condizioni iniziali, non è possibile stimare il valore della soluzione in tempi successivi.

Da qui il nome *effetto butterfly* associato al modello: “un battito d'ali di una farfalla può provocare un drastico cambiamento nella turbolenza atmosferica”.

È opportuno, tuttavia, tenere presente che il modello di Lorenz rappresenta il risultato di una *semplificazione* della realtà.

La mia casa è molto piccola,
ma le sue finestre si aprono su un mondo grande e meraviglioso.
Confucio

Capitolo 6

Ecologia matematica

In maniera schematica, per *ecologia matematica* si intende l'applicazione dello strumento matematico ai problemi dell'ecologia, con particolare riguardo alla costruzione, all'analisi e all'utilizzo dei modelli matematici.

Nella sua accezione scientifica, il termine *ecologia* indica un insieme di ricerche, altamente interdisciplinari, riguardanti la distribuzione e la quantità di organismi, e il loro ambiente¹. Rinviano, ad esempio, a [89], [25], [171], [4] per una discussione più approfondita sui contenuti e le finalità dell'ecologia, ricordiamo in maniera riassuntiva le seguenti quattro aree di interesse.

Ecologia fisiologica

Generalmente, per ecologia fisiologica si intende lo studio degli effetti dell'ambiente fisico sui singoli organismi. In particolare, l'interesse è rivolto a come fattori, quali la temperatura, la disponibilità di acqua, di energia, influenzano la distribuzione degli organismi, a come gli organismi si adattano a variazioni dell'ambiente, e a come queste possano influenzare l'evoluzione delle specie. Un problema centrale è quello dell'*omeostasi*². I problemi dell'ecologia fisiologica sono, in sostanza, problemi di biofisica e sono analizzati mediante le leggi della fisica e della chimica (cfr., ad esempio, [70]). Un classico problema, illustrato in maniera schematica in Figura 6.1, è quello della *fotosintesi*, con particolare riguardo a come la luce, la temperatura, l'umidità e la concentrazione di anidride carbonica influenzano la capacità di una pianta di trasformare l'energia solare in composti organici.

Ecologia delle popolazioni

L'oggetto della ricerca è la dinamica e la struttura di una popolazione. Il termine *popolazione* è inteso nel senso più lato: un insieme di elementi (gli individui) il cui numero (la dimensione, *size*) può cambiare nel corso del tempo. Le principali questioni di interesse riguardano come una popolazione è strutturata in termini di età, grandezza e genotipo; come questa struttura

¹Il termine ecologia pare introdotto da Ernst Haeckel per indicare la “Haushaltslehre de Nature”, ossia lo studio dell'economia della natura (cfr. [121]).

²Per *omeostasi* si intende il mantenimento di un processo metabolico (ad esempio, la temperatura corporea) entro limiti tollerabili dall'individuo. In termini matematici, si tratta di un problema di *controllo feedback* (cfr. [42]).

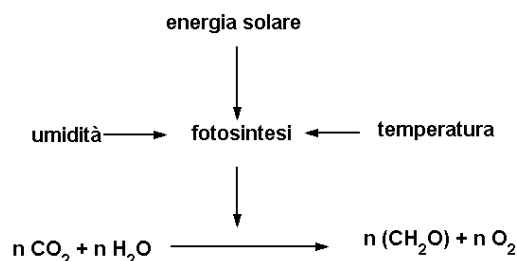


Figura 6.1: Rappresentazione schematica del processo di fotosintesi.

cambia, sia nel tempo che nello spazio; quali fattori esterni o interni alla popolazione regolano la struttura.

L'ecologia delle popolazioni ha una lunga tradizione di interesse per la ricerca matematica. Gli studi relativi sono indicati con il nome di *dinamica di popolazioni*³. La letteratura corrispondente è assai vasta; si veda, ad esempio, [45], [46], [62], [98], [103], [149], [152], [162].

Ecologia delle comunità

Una comunità è un insieme di popolazioni di specie diverse che interagiscono tra loro nell'ambito di una regione stabilita. Il problema centrale riguarda lo studio delle diversità e la dinamica delle varie popolazioni, in particolare la ricerca di condizioni di equilibrio. A partire dai classici modelli di Lotka (1924) e di Volterra (1926), sono stati sviluppati numerosi modelli matematici, basati su equazioni alle differenze o differenziali, per descrivere le variazioni delle popolazioni causate da competizioni o interazioni di tipo predatore-preda.

Ecosistemi

Quando si considera una collezione di comunità presenti in una determinata regione, le interazioni tra gli individui di una stessa comunità e di comunità diverse, insieme alle influenze dell'ambiente, si parla di un ecosistema⁴. Le questioni di maggior interesse nello studio degli

³ Uno dei primi tentativi di studiare mediante strumenti matematici lo stato e l'evoluzione di una popolazione umana pare dovuto a John Graunt (1620–74); i risultati delle ricerche sono esposti in un volume breve, ma dal titolo piuttosto lungo: *Natural and Political Observations Mentioned in a Following Index, and Made upon the Bills of Mortality, with Reference to the Government, Religion, Trade, Growth, Air, Diseases, and the Several Changes of the Said City*. London: John Martyn, 1662. Successivamente, un contributo importante venne da Leonhard Euler (*Recherche générales sur la mortalité et la multiplication du genre humain*, Histoire de l'academie royale des sciences et belles-lettres, Année 1760, pp. 144–64, Preussische Akademie der Wissenschaften zu Berlin).

⁴ Il termine *ecosistema* è stato introdotto da [193]. Un altro termine utilizzato, e coniato da Sukachev, è *biogeocenosi* (biocenosi: comunità biologica, geo: ambiente). *The individual ecosystems vary greatly in size and structure. The entire globe is an ecosystem, the only one which is not influenced by other ecosystems. An island, a forest, a pasture, a decaying tree stump with its moss and fungi, even a puddle on the path which is only temporarily inhabited, all such natural phenomena deserve to be called ecosystems. Thus, great variations exist not only in magnitude, duration and production, but also in the degree of dependence on other ecosystems*, (H. Ellenberg, 1971).

ecosistemi riguardano il flusso di nutrienti, di energia e di biomassa⁵ attraverso il sistema: dalla produzione primaria di energia dall'energia solare da parte delle piante, all'energia secondaria ottenuta dai consumatori a partire dalle piante e utilizzata per la crescita e la riproduzione (cfr., ad esempio, [211]).

Dal punto di vista matematico, un ecosistema può essere studiato mediante la *tecnica dei compartimenti*, ove i compartimenti possono essere i produttori primari, i consumatori, e i detritivori (cfr. [157], [202]). I flussi di energia possono allora essere studiati identificando le velocità di flusso tra i vari compartimenti.

Modelli matematici

Nell'ambito dei problemi evidenziati in precedenza, la modellizzazione matematica può avere, in maniera schematica, tre utilizzazioni differenti, non necessariamente indipendenti tra loro.

Un modello matematico può essere *descrittivo*, nel senso che può sintetizzare le informazioni disponibili su un determinato processo, senza necessariamente tentare di spiegare il meccanismo su cui il processo è basato. Esempi di modelli di questo tipo sono i modelli di regressione statistica. Un modello *interpretativo* è basato su alcune ipotesi formulate sul processo che si studia e fornisce le conseguenze logiche di tali ipotesi. Esempi di modelli interpretativi sono i modelli per lo studio della diffusione del calore o per il moto di un fluido, che sono basati su leggi fisiche e chimiche.

Con un modello *predittivo* si cerca di conoscere la risposta di un sistema a fattori i cui effetti non possono, o non devono, essere osservati direttamente. Ad esempio, con un modello matematico possono essere stimati gli effetti su un ecosistema dell'inquinamento prodotto dall'eventuale costruzione di una determinata fabbrica.

I problemi e gli esempi che analizzeremo in questo capitolo hanno lo scopo di fornire una breve panoramica sulla potenzialità dello strumento matematico nell'ambito dei problemi ecologici. Essi, per motivi di semplicità, si basano su numerose semplificazioni, e rappresentano pertanto solo una introduzione ai “reali” problemi ecologici. Per una trattazione più adeguata di quest'ultimi rinviamo alla bibliografia citata in precedenza.

6.1 La matematica dell'accrescimento

I modelli utilizzati per descrivere l'accrescimento di una popolazione sono suddivisi, in maniera schematica e per comodità di trattazione, in due tipi: i *modelli deterministici* (ove non interviene il caso) e i *modelli stocastici* (per i quali i meccanismi di evoluzione sono influenzati da variazioni dovute al caso). La differenza tra i due tipi di modelli è illustrata in maniera semplice dai seguenti esempi.

Esempio 6.1 Supponiamo che due persone, indicate per il seguito con A e B, decidano di comperare in maniera sistematica dei libri il primo giorno lavorativo di ogni mese. Più precisamente, A compera un libro ogni mese, mentre B prima di decidere di comperare dei libri getta una moneta: se viene testa T, compera due libri, altrimenti se viene croce C in quel mese non compera libri. Si vuole sapere quali

⁵Con il termine *biomassa* si indica il peso netto di materiale vivente, incluso il cibo accumulato, presente in una popolazione e espresso in termini di una data area o volume dell'ambiente in cui la popolazione vive (*habitat*).

saranno le dimensioni delle rispettive biblioteche dopo n mesi. In questo caso la biblioteca costituisce una popolazione, i cui individui sono i libri.

Per quanto riguarda A, la risposta è immediata. Se si indica con $x(n)$ la dimensione della popolazione all' n -mo mese, dal momento che ad ogni mese la biblioteca aumenta di un libro, si ha la seguente equazione alle differenze

$$x(n+1) = x(n) + 1, \quad x(0) = 0 \quad (6.1)$$

che ha la soluzione ovvia $x(n) = n$, per ogni n intero.

Al contrario, non è possibile stabilire una formula che determini la dimensione della biblioteca di B all' n -mo, in quanto tale numero, che indicheremo con $X(n)$ dipende dai risultati, imprevedibili a priori, degli n lanci della moneta. In effetti, $X(n)$ può assumere, a priori, un numero pari qualunque tra 0 (sempre croce) e $2n$ (sempre testa). In altre parole, $X(n)$ è una *variabile casuale*, di cui si può studiare la funzione di probabilità una volta che sia nota la probabilità di ottenere testa nel lancio della moneta.

Se indichiamo con Y_n la variabile casuale che assume il valore 1 quando al lancio n -mo si ottiene testa, e 0 in caso contrario, si ha anche per B una equazione alle differenze analoga alla (6.1)

$$X(n+1) = X(n) + 2Y_n \quad (6.2)$$

con⁶ $X(0) = 0$. Se ne ricava $X(n) = 2S_n$ con $S_n = Y_1 + Y_2 + \dots + Y_n$. Supponendo che i successivi lanci di monete non si influenzino tra loro, si ha che le variabili casuali Y_i , $1 \leq i \leq n$ sono stocasticamente indipendenti. Ponendo, allora

$$P(Y_i = 1) = p, \quad P(Y_i = 0) = q, \quad p + q = 1, \quad i = 1, 2, \dots, n$$

si ha (cfr. Capitolo 5) che S_n segue la *legge binomiale* $S_n \sim \mathcal{B}(n, p)$, e quindi

$$P(X(n) = 2k) = P(S_n = k) = \binom{n}{k} p^k q^{n-k}, \quad k = 0, 1, \dots, n \quad (6.3)$$

In particolare, quando la moneta non è truccata, ossia $p = q = 1/2$, si ha

$$P(X(n) = 2k) = \frac{\binom{n}{k}}{2^n}, \quad k = 0, 1, \dots, n$$

In questo caso tutte le 2^n possibili traiettorie $X(n)$ hanno la medesima probabilità.

Nella Figura 6.2 (a) è rappresentata la traiettoria $x(n)$ per $n = 0, 1, 2, 3$. Per quanto riguarda $X(n)$, osserviamo che per ogni n esistono 2^n possibili traiettorie. Due di esse, per $n = 3$, sono rappresentate nelle Figure 6.2 (b), (c). Quando la moneta non è truccata, tutte le traiettorie hanno la medesima probabilità $1/2^n$.

La variabile casuale $X(n)$ è caratterizzata in modo completo dalla legge di probabilità (6.3). Da essa si possono ottenere informazioni riassuntive quali il *valore medio* e la *varianza*. Ricordando, in particolare, che il valore medio di una variabile distribuita secondo la legge binomiale $\mathcal{B}(n, p)$ è dato da np , si ha che la grandezza media della biblioteca di B è data da $2np$, che nel caso di $p = 1/2$ assume il valore n . In conclusione, quindi, se la moneta non è truccata, le due biblioteche evolvono, “in media”, in maniera uguale, e il modello deterministico seguito da A è rappresentativo del comportamento medio del modello stocastico seguito da B.

Esempio 6.2 Si vuole costruire un modello matematico che descriva l'evoluzione di una popolazione di insetti, a partire dall'*osservazione sperimentale*: “su ogni periodo di 24 ore muore un insetto su due”.

Indicando con $x(0)$ il numero di insetti che sono nati a un istante iniziale e con $x(1)$ il numero di insetti che sono ancora viventi 24 ore dopo, consideriamo alcune proposte differenti di modelli matematici. I primi due modelli considerati sono di tipo deterministico, mentre il successivo è di tipo stocastico.

⁶ $X(0)$ è la variabile che assume soltanto il valore 0 (quindi $P(X(0) = 0) = 1$). Osserviamo che, dal momento che un numero è un caso particolare di variabile casuale, la classe dei modelli stocastici contiene quella dei modelli deterministici.

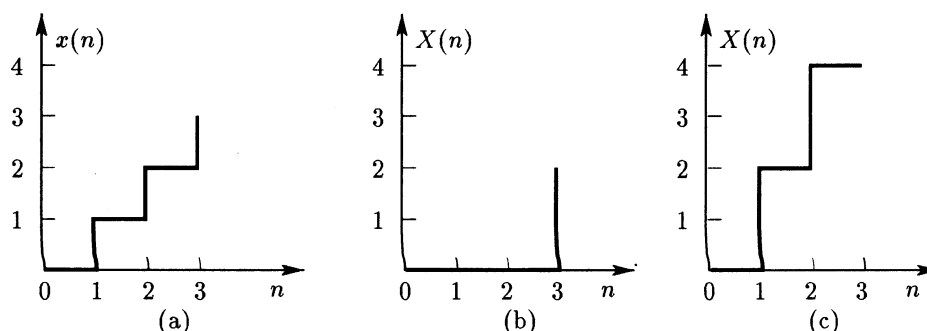


Figura 6.2: La curva (a) rappresenta $x(n)$ per $0 \leq n \leq 3$. Le curve (b) e (c) rappresentano due traiettorie $X(n)$ corrispondenti rispettivamente agli eventi $\{CCT\}$ e $\{TTC\}$.

Modello 1. L'osservazione sperimentale può essere tradotta direttamente nella seguente formula

$$x(1) = \frac{x(0)}{2} \quad (6.4)$$

che è soddisfacente se $x(0)$ è un numero pari, ma non altrettanto se $x(0)$ è dispari: se $x(0) = 7$, si avrebbe $x(1) = 3.5$, e in modo analogo, se $x(0) = 1001$, si avrebbe $x(1) = 500.5$. Si avrebbero, quindi, due metà di un insetto da riunire per formare un insetto vivente, o un insetto morto! Nel caso: $x(0) = 1000$, il modello viene ritenuto più realistico che nel caso: $x(0) = 7$, in quanto l'incertezza è di un individuo su una popolazione di grandezza 1000, anziché di uno su 7.

Modello 2. Un modo per superare la difficoltà evidenziata nel modello 1 consiste nel sostituire alla variabile *intera* $x(1)$ (numero degli insetti ancora viventi dopo 24 ore) la variabile *reale* $x^*(1)$ definita dall'equazione

$$x^*(1) = \frac{x(0)}{2} \quad (6.5)$$

Ora il modello è pienamente giustificato dal punto di vista matematico, ma la variabile $x^*(1)$ rappresenta solo una *approssimazione matematica* della variabile reale $x(1)$. In altri termini, l'osservazione sperimentale: “su ogni periodo di 24 ore muore un insetto su due” è tradotta solo in maniera approssimata. Ancora, l'approssimazione è tanto più accettabile, quanto più $x(0)$ è grande.

Modello 3. Consideriamo una popolazione $x(0) = n$ di insetti, nati tutti al medesimo istante, e che pensiamo numerati da 1 a n . Se si avesse la possibilità di seguire la storia del generico insetto i -mo, si potrebbe conoscere la sua sorte alla fine delle 24 ore. Un punto di vista differente consiste nel considerare come un evento *aleatorio* il fatto che alla fine della giornata l'insetto i -mo sia ancora vivente. Supponendo la popolazione omogenea, la probabilità di essere ancora vivo è la stessa per ognuno degli individui della popolazione, e inoltre, se non avvengono fatti esterni (malattie contagiose, eccetera), gli eventi possono essere considerati indipendenti. Tali ipotesi permettono di proporre un modello stocastico descrittivo dell'evoluzione della popolazione.

Sia Y_i la variabile casuale uguale a 1 se l'insetto i è ancora vivente alla fine delle 24 ore e uguale a 0 nel caso contrario. Per le ipotesi fatte, le variabili Y_i ($1 \leq i \leq n$) sono delle variabili casuali indipendenti e con la medesima legge di probabilità:

$$P(Y_i = 1) = p, \quad P(Y_i = 0) = 1 - p \quad (6.6)$$

Il numero degli insetti ancora viventi alla fine della giornata si scrive allora

$$X(1) = Y_1 + Y_2 + \dots + Y_n \quad (6.7)$$

ove $X(1)$ è una variabile casuale che segue la legge binomiale con parametri n e p , ossia $X(1) \sim \mathcal{B}(n, p)$.

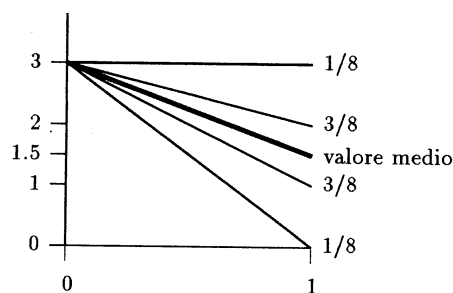
Supponendo noto n , il parametro p può essere stimato utilizzando l'osservazione sperimentale: "su ogni periodo di 24 ore muore un insetto su due", che può essere più utilmente (per il modello che vogliamo costruire) tradotta nella forma: "in media, un insetto su due muore alla fine della giornata". In termini più precisi, l'osservazione sperimentale afferma che il valore medio (speranza matematica) della variabile aleatoria $X(1)$ è uguale alla metà del numero degli insetti, ossia a $\frac{n}{2}$. Dal momento che il valore medio di una legge binomiale $\mathcal{B}(n, p)$ è dato da np , si ha quindi $np = \frac{n}{2}$, da cui $p = \frac{1}{2}$.

In conclusione, per una popolazione iniziale di $x(0)$ insetti, il numero di sopravvissuti alla fine delle 24 ore è una variabile aleatoria $X(1)$ con legge di probabilità $\mathcal{B}(x(0), 1/2)$.

Ad esempio, per $x(0) = 3$ (che era un caso di discussione per il modello 2) si ha

$$E(X(1)) = 1.5 = x(1)$$

La variabile $X(1)$ può assumere *a priori* tutti i valori 0, 1, 2, 3, con probabilità $\binom{3}{k} p^k q^{3-k}$, $k = 0, 1, 2, 3$



La varianza della variabile $X(1)$ è data da $\text{var}(X(1)) = npq = 3(1/2)^2 = 3/4$. In particolare si ha che la probabilità che alla fine della giornata gli insetti siano o tutti vivi o tutti morti è data da $1/4$, ossia una possibilità su 4.

Come si vede, uno dei vantaggi del modello stocastico è quello di misurare (nel senso del calcolo delle probabilità) di quanto il numero degli insetti ancora viventi (ossia $X(1)$) si discosta dal valore ideale $x^*(1)$ fornito dal modello deterministico (modello 2). Questa osservazione può permettere, utilizzando i metodi della statistica matematica, di verificare se i meccanismi di evoluzione di una popolazione reale sono in accordo con un determinato modello teorico.

6.1.1 Studio matematico di una popolazione omogenea

Indichiamo con $x(t)$ la dimensione, all'istante fissato t , di una determinata popolazione e con $x(t+h)$ la dimensione all'istante successivo $t+h$ ($h > 0$). La differenza $\delta x(t) = x(t+h) - x(t)$ rappresenta l'*accrescimento* (positivo, o negativo) della popolazione tra gli istanti t e $t+h$.

Se l'intervallo di tempo h è sufficientemente piccolo, il fenomeno dell'accrescimento può essere imputato alle seguenti cause, indipendenti tra loro

1. la *nascita* di individui all'interno di una popolazione tra gli istanti t e $t+h$; il numero di nascite è indicato con $n(t, t+h)$;

2. la *morte* di individui appartenenti alla popolazione tra gli istanti t e $t + h$; il numero di morti è indicato con $d(t, t + h)$;
3. l'*emigrazione* di individui che abbandonano la popolazione tra gli istanti t e $t + h$; il numero degli individui che emigrano è indicato con $e(t, t + h)$;
4. l'*immigrazione* di nuovi individui che entrano nella la popolazione tra gli istanti t e $t + h$; il numero degli immigranti è indicato con $i(t, t + h)$.

Possiamo quindi scrivere l'accrescimento della popolazione nella forma

$$\delta x(t) = [n(t, t + h) - d(t, t + h)] + [i(t, t + h) - e(t, t + h)] \quad (6.8)$$

L'equazione (6.8) è ancora generale, in quanto sono da precisare i seguenti due aspetti:

- il valore di h , ossia la scelta degli istanti nei quali si vuole conoscere la dimensione della popolazione;
- la natura di $x(t)$: numero o variabile aleatoria, ossia la scelta tra modello deterministico e modello stocastico.

Tempo discreto e tempo continuo

Indicando con T l'insieme degli istanti ai quali si vuole conoscere la dimensione della popolazione, T può essere una successione (finita o infinita) di istanti t_0, t_1, \dots . Il modello corrispondente è allora chiamato *a tempo discreto*. Con un opportuno cambiamento di scala temporale si può supporre che T sia l'insieme (o un sottoinsieme) dei numeri interi \mathbb{N} , ossia $t_0 = 0, t_1 = 1, \dots, t_n = n, \dots$.

Alternativamente, T può essere la semiretta $[0, +\infty)$ o un intervallo $[0, a]$. In questo caso il modello è detto *a tempo continuo*.

Modello deterministico o modello stocastico?

I modelli deterministici dell'accrescimento di una popolazione sono basati sull'ipotesi che la popolazione evolva in maniera che lo sviluppo futuro della popolazione possa essere previsto *esattamente*, una volta che sia specificato il suo stato ad un tempo iniziale fissato. Tali modelli non permettono fluttuazioni aleatorie; ossia, un evento particolare come la nascita deve avvenire con assoluta certezza. Nei modelli deterministici, la popolazione è assunta di dimensione sufficientemente grande e i fattori che determinano le nascite e le morti individuali sono sufficientemente costanti da permettere di ignorare le fluttuazioni aleatorie.

Al contrario, i modelli stocastici sono basati sull'ipotesi che l'aumento di una popolazione sia un evento random; ossia, un organismo può riprodursi o morire durante un determinato periodo di tempo con una certa probabilità p . Nessun evento può succedere con assoluta certezza.

Come abbiamo illustrato nell'Esempio 6.2, un modello stocastico è molto più ricco di un modello deterministico, nel senso che, anziché descrivere un comportamento "medio", permette di seguire tutti i casi (anche quelli la cui probabilità è piccola). Questa possibilità è particolarmente importante nello studio dei *materiali viventi*. Naturalmente, la maggiore ricchezza di

informazioni di un modello stocastico nei confronti di un modello deterministico può presentare in certi casi, come contropartita, una maggiore difficoltà di studio e di risoluzione⁷. Aggiungiamo anche che, dal punto di vista storico, lo sviluppo del calcolo delle probabilità è stato più lento di quello del calcolo differenziale. Questo ha avuto come conseguenza il fatto che i modelli deterministici siano stati sviluppati precedentemente alle loro corrispondenti versioni stocastiche.

⁷Per quanto riguarda la risoluzione dei modelli stocastici ricordiamo il crescente interesse della simulazione su calcolatore attraverso gli algoritmi basati sul *metodo Monte Carlo*.

Every sentence I utter must be understood
not as an affirmation but as a question.
Niels Bohr

Capitolo 7

Reazioni biochimiche

In questo capitolo introduciamo alcuni elementi essenziali relativi alla modellizzazione matematica delle reazioni chimiche.

7.1 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 reazione¹. 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 stechiometria²; supporremo il sistema composto da N specie chimiche $\mathcal{M}_1, \mathcal{M}_2, \dots, \mathcal{M}_N$. Per

¹One 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 [8]).

²La *stechiometria* è quella parte della chimica che tratta i rapporti ponderali fra gli atomi nei composti e fra molecole ed atomi nelle reazioni chimiche.

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

$$\sum_{i=1}^N \nu_i \mathcal{M}_i = 0 \quad (7.2)$$

ove ν_i sono i *coefficienti stechiometrici* delle specie \mathcal{M}_i nell'equazione di bilancio della reazione. La reazione (7.1) 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 (7.2) può essere generalizzata per descrivere un *sistema* di R reazioni, ossia

$$\sum_{i=1}^N \nu_{ij} \mathcal{M}_i = 0, \quad j = 1, 2, \dots, R \quad (7.3)$$

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 (7.2) 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 (7.1), per ogni mole³ di acqua che è decomposta per elettrolisi, si ha la generazione di una mezza-mole di ossigeno e di una mole di idrogeno.

Definizione 7.1 (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 (7.1) 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

$$r(t) = K_T f(c_1(t), c_2(t), \dots, c_N(t)) \quad (7.4)$$

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

$$K_T = A e^{-E/RT}$$

³Si definisce *mole* la quantità di materia di un sistema che contiene tante unità elementari quanti atomi sono contenuti in 0.012Kg di ^{12}C . Tale numero è il *numero di Avogadro*: $6.02204 \cdot 10^{23}$.

ove A e E sono costanti indipendenti dalla temperatura.

Uno dei principali scopi della chimica sperimentale consiste nell'ottenere la forma dell'espressione (7.4). La procedura usuale consiste nel postulare una particolare forma e nel pianificare opportune sperimentazioni per validare tale scelta. Si vede, quindi, che dal punto di vista matematico il principale problema della cinetica chimica è un *problema inverso*, cioè un *problema di identificazione* del modello⁴.

Una forma particolare delle funzioni (7.4) è la seguente

$$r(t) = K_T [c_1(t)]^{\alpha_1} [c_2(t)]^{\alpha_2} \cdots [c_N(t)]^{\alpha_N} \quad (7.5)$$

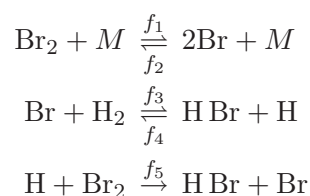
ove $K_T, \alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_N$ sono costanti da identificare. Il numero $\alpha = \alpha_1 + \alpha_2 + \dots + \alpha_N$ viene anche detto *ordine della reazione*, mentre α_i è l'ordine della reazione rispetto alla componente \mathcal{M}_i .

Nel caso del sistema di reazioni (7.3) si può associare ad ogni reazione una funzione f_j delle N concentrazioni $c_i(t)$ tale che

$$\frac{dc_i}{dt}(t) = \sum_{j=1}^R \nu_{ij} f_j(c_1(t), c_2(t), \dots, c_N(t)) \quad (7.6)$$

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 reazione⁵.

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 molecole⁶



⁴Rate 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).

⁵La 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.

⁶The 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).

ove M è H_2 o Br_2 . *Sperimentalmente*, si è determinato che le funzioni di velocità f_j delle 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 $\mathcal{M}_1 = H_2$, $\mathcal{M}_2 = Br_2$, $\mathcal{M}_3 = HBr$, $\mathcal{M}_4 = H$ e $\mathcal{M}_5 = Br$. 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.

7.2 Stabilità dei sistemi differenziali del primo ordine

Dalle considerazioni svolte nel paragrafo precedente segue che nel caso dei sistemi chimici la *non linearità* è più la regola che un'eccezione. La legge di massa azione può presentare una non linearità di tipo algebrico, mentre la legge di Arrhenius presenta non linearità di tipo esponenziale.

Ne consegue che raramente è possibile trovare soluzioni in forma *analitica*.

Per ottenere informazioni di tipo *quantitativo* sulle soluzioni è d'obbligo quindi l'utilizzo dello *numerico*.

Vi sono comunque tecniche di tipo analitico che possono dare utili informazioni sul comportamento qualitativo delle soluzioni. Tali informazioni possono tra l'altro dare utili suggerimenti nella scelta del metodo numerico.

Tra tali tecniche segnaliamo in particolare lo studio asintotico (*asymptotic expansion*) e l'analisi della *stabilità* del sistema.

Rinviando ad esempio a [112] per una descrizione più approfondita della prima tecnica, nel seguito daremo alcune idee di base sulla studio della stabilità.

Consideriamo come riferimento il seguente sistema differenziale

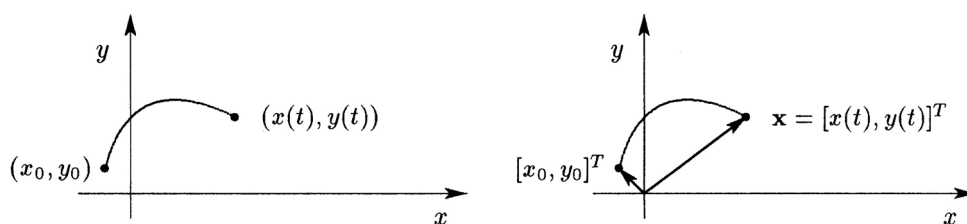
$$\frac{dx}{dt} = f_1(x, y) \quad (7.7a)$$

$$\frac{dy}{dt} = f_2(x, y) \quad (7.7b)$$

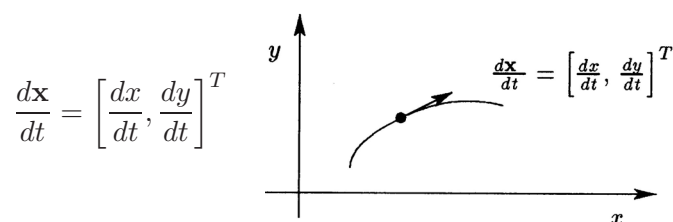
ove le funzioni $f_i(x, y)$, $i = 1, 2$ sono funzioni continue e derivabili rispetto alle variabili x e y , e che non dipendono esplicitamente dalla variabile t . Per quest'ultimo motivo il sistema viene

detto *autonomo*, intendendo con ciò che il modello rappresentato dal sistema differenziale non prevede influenze esterne. Una soluzione particolare del sistema (7.7) è una coppia di funzioni $x(t)$, $y(t)$ che verificano le equazioni differenziali (7.7a) e (7.7b) 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 (7.7) 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. [41] 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 (7.7) 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 (7.7) 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 (7.7) 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*.

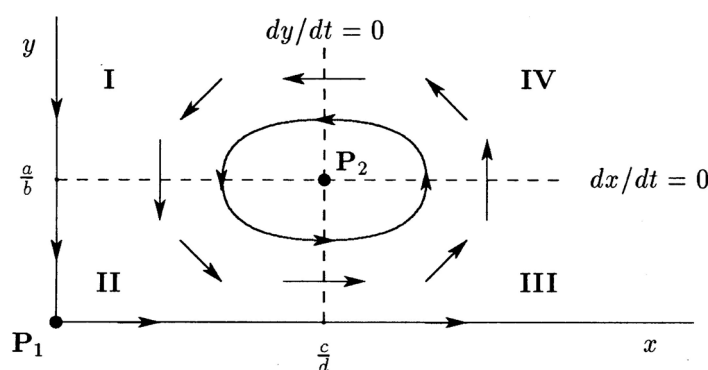


Figura 7.1: Diagramma delle fasi del modello di Lotka-Volterra. Il modello prevede una stabilità neutrale allo stato stazionario $(c/d, b/a)$.

Anche allo scopo di esemplificare le nozioni ora introdotte, considereremo la loro applicazione al sistema particolare di Volterra-Lotka.⁷ Le considerazioni svolte sono illustrate in maniera

⁷Nel 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,

schematica in Figura 7.1. 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 7.1 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,

il più semplice dei quali è descritto dal seguente modello matematico

$$\frac{dx}{dt} = ax - bxy = x(a - by) \quad (7.8a)$$

$$\frac{dy}{dt} = -cy + dx = y(-c + dx) \quad (7.8b)$$

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 per descrivere una reazione chimica con comportamento periodico nelle concentrazioni chimiche.

In (7.8) 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 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 (numero di predatori)⁻¹ 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 (7.8).

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 stabilità del punto di equilibrio \mathbf{P}_2 . Le traiettorie possono, ad esempio, descrivere curve di forma “ellittica” come mostrato in Figura 7.1, 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 (7.7), 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*)

$$x(t) = \bar{x} + X(t) \quad (7.9a)$$

$$y(t) = \bar{y} + Y(t) \quad (7.9b)$$

Supponendo le funzioni f_1, f_2 sufficientemente regolari, mediante uno sviluppo in serie si ottiene

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(\bar{x} + X(t)) &= f_1(\bar{x} + X, \bar{y} + Y) = f_1(\bar{x}, \bar{y}) + \frac{\partial f_1}{\partial x}(\bar{x}, \bar{y})X + \frac{\partial f_1}{\partial y}(\bar{x}, \bar{y})Y \\ &\quad + \text{termini di ordine superiore o uguale a } X^2, Y^2, XY \end{aligned} \quad (7.10a)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(\bar{y} + Y(t)) &= f_2(\bar{x} + X, \bar{y} + Y) = f_2(\bar{x}, \bar{y}) + \frac{\partial f_2}{\partial x}(\bar{x}, \bar{y})X + \frac{\partial f_2}{\partial y}(\bar{x}, \bar{y})Y \\ &\quad + \text{termini di ordine superiore o uguale a } X^2, Y^2, XY \end{aligned} \quad (7.10b)$$

Ricordando che per definizione $f_1(\bar{x}, \bar{y}) = f_2(\bar{x}, \bar{y}) = 0$, si ha in definitiva

$$\frac{dX}{dt} = a_{11}X + a_{12}Y \quad (7.11a)$$

$$\frac{dY}{dt} = a_{21}X + a_{22}Y \quad (7.11b)$$

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 (7.8) si ha (ricordiamo che in questo caso i punti di equilibrio sono $\mathbf{P}_1 = (0, 0)$ e $\mathbf{P}_2 = (c/d, a/b)$)

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} a - by & -bx \\ dy & dx - c \end{bmatrix} \Rightarrow \begin{aligned} \mathbf{J}(0, 0) &= \begin{bmatrix} a & 0 \\ 0 & -c \end{bmatrix} \\ \mathbf{J}(c/d, a/b) &= \begin{bmatrix} 0 & -bc/d \\ da/b & 0 \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (7.12)$$

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

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{A} \mathbf{x}, \quad \text{ove } \mathbf{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{A} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix} \quad (7.13)$$

per il quale l'unico punto di equilibrio è l'origine $(0, 0)$ (se $\det(\mathbf{A}) \neq 0$).

7.2.1 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 (7.13) hanno la forma

$$\mathbf{x}(t) = c_1 \mathbf{v}_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 \mathbf{v}_2 e^{\lambda_2 t} \quad (7.14)$$

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 7.2

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*).

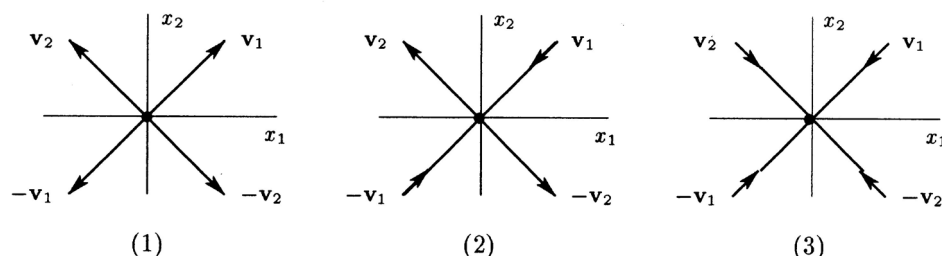


Figura 7.2: Rappresentazione schematica del comportamento delle soluzioni di un sistema lineare quando gli autovalori della matrice dei coefficienti sono reali e distinti: (1) ambedue positivi (nodo instabile); (2) di segno opposto (punto sella); (3) ambedue negativi (nodo stabile)

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 (7.8). In effetti, tenendo conto del risultato (7.12), 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 7.1 e 7.6.

7.2.2 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 (7.13) 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 7.3)

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*).

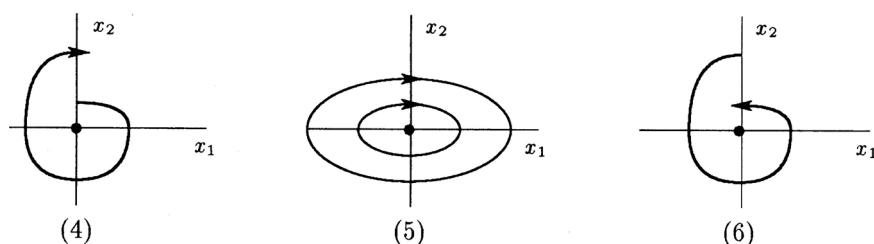


Figura 7.3: Rappresentazione schematica del comportamento delle soluzioni di un sistema lineare quando gli autovalori della matrice dei coefficienti sono complessi: (4) parte reale positiva (spirale instabile); (2) parte reale nulla (centro neutrale); (3) parte reale negativa (spirale stabile).

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 7.4 sono riassunti i risultati di stabilità relativi al punto di equilibrio $(0, 0)$ per il sistema lineare (7.13). 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

$$\lambda_{1,2} = \frac{\beta \pm \sqrt{\delta}}{2}$$

7.2.3 Comportamento globale a partire dall'informazione locale

Ritornando allo studio del sistema non lineare (7.7), 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 (7.11)), è possibile avere informazioni sul comportamento delle traiettorie in un “intorno” di ciascun punto di equilibrio⁸. Si tratta ora di “assemblare” tali comportamenti per ottenere una descrizione del comportamento globale delle soluzioni del sistema (7.7). In particolare, nelle applicazioni ha interesse conoscere il *comportamento*

⁸Una 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.

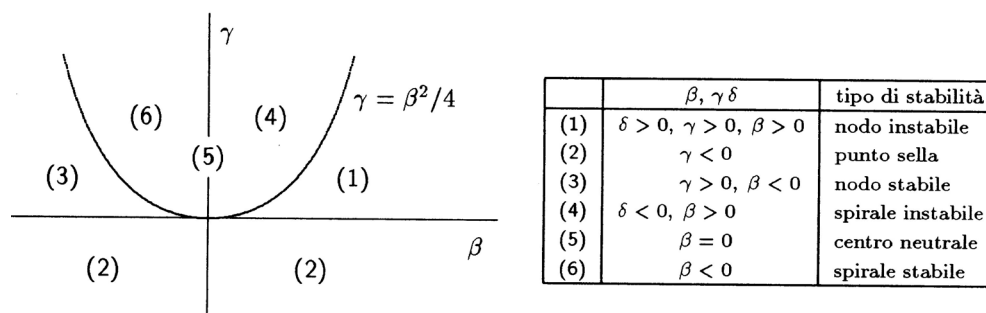


Figura 7.4: Tipi di stabilità del punto di equilibrio $(0,0)$ del sistema differenziale lineare (7.13).

asintotico (ossia il comportamento per $t \rightarrow +\infty$, o $t \rightarrow -\infty$) delle traiettorie.⁹ Rinviamo per uno studio approfondito di queste problematiche alla letteratura specializzata, 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

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= x + y - x(x^2 + y^2) \\ \frac{dy}{dt} &= -x + y - y(x^2 + y^2)\end{aligned}\quad (7.15)$$

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 7.5 (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.

Più in generale, si chiama *ciclo* una soluzione del sistema dinamico (7.7) con un comportamento *periodico*¹⁰. In pratica, un ciclo divide il piano in una regione limitata interna e in una

⁹L'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.

¹⁰“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, riassume i vari tipi di fenomeni che mostrano un comportamento periodico, anche in assenza di forze periodiche esterne applicate dall'esterno (sistemi dinamici autonomi).

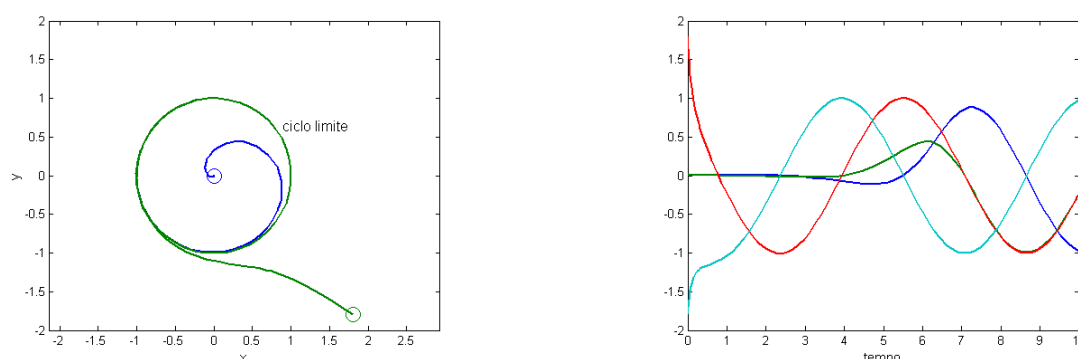


Figura 7.5: Illustrazione del ciclo stabile relativo al sistema (7.15). Le traiettorie corrispondenti ai punti iniziali $(0.001, 0.001)$ e $(1.8, -1.8)$ convergono al ciclo limite $x^2 + y^2 = 1$. Nella seconda figura sono rappresentate le traiettorie, relative ai punti iniziali precedenti e al ciclo limite, come funzioni del tempo.

illimitata esterna e nella regione interna vi è almeno un punto di equilibrio.

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 (7.15), 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*.¹¹

Riprendendo lo studio del modello (7.8), analizziamo la stabilità del punto di equilibrio \mathbf{P}_2 . Guardando al risultato (7.12), 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*.

¹¹Rinviando 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).

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 (7.8) 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*)).

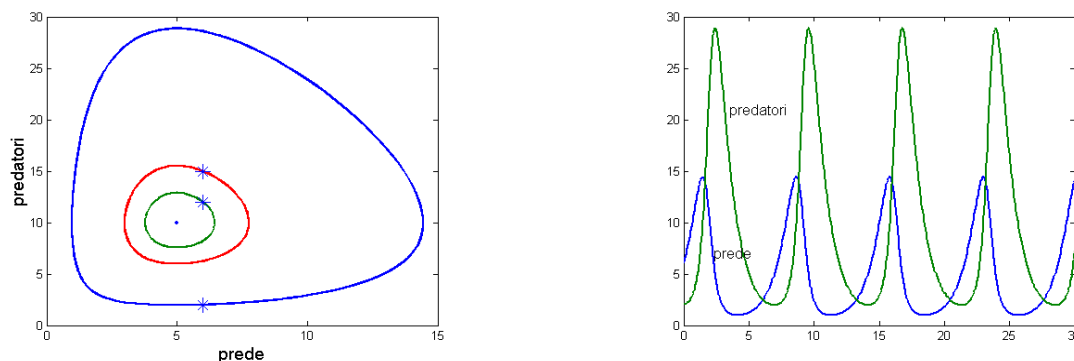


Figura 7.6: Modello predatore-preda di Volterra-Lotka (7.8) con $a = 1$, $b = 0.1$, $c = 1$, $d = 0.2$. Nella prima figura sono rappresentate, nel piano delle fasi, le curve soluzione corrispondenti rispettivamente ai valori iniziali $(6, 15)$, $(6, 12)$ e $(6, 2)$. Nella seconda figura è rappresentata la soluzione $(x(t), y(t))$ corrispondente ai valori iniziali $(6, 2)$.

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.

Proposizione 7.1 (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 (7.8) e che il periodo sia il numero positivo T . Dalla prima equazione di (7.8) si ha

$$\frac{1}{T} \int_0^T \frac{x'(t)}{x(t)} dt = \frac{1}{T} \int_0^T \frac{(a - by(t))x(t)}{x(t)} dt = \frac{1}{T} \int_0^T (a - by(t)) dt \quad (7.16)$$

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 (7.16) 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 (7.8), 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.

7.2.4 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. 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 equilibrio¹². 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. 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 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.

¹²Tale 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*.

Esempio 7.1 (*Reazione di Lotka*) Il meccanismo di reazione studiato da Lotka (1920) è il seguente



a cui corrisponde il seguente sistema differenziale

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1Ax_1 + 2k_1Ax_1 - k_2x_1x_2 = k_1Ax_1 - k_2x_1x_2 \quad (7.18a)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -k_2x_1x_2 + 2k_2Ax_1 - k_3x_2 = k_2x_1x_2 - k_3x_2 \quad (7.18b)$$

Quando la concentrazione della sostanza A è mantenuta costante, le equazioni (7.18) 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.

Scrivendo le equazioni (7.18) nella seguente forma

$$\frac{dx_1}{dx_2} = \frac{k_1Ax_1 - k_2x_1x_2}{k_2x_1x_2 - k_3x_2} \Rightarrow \left(1 - \frac{k_3}{k_2x_1}\right) dx_1 + \left(1 - \frac{k_1A}{k_2x_2}\right) dx_2 \quad (7.19)$$

si vede facilmente che il differenziale della seguente funzione

$$v(x_1, x_2) = x_1 + x_2 - \frac{k_3}{k_2} \ln x_1 - \frac{k_1A}{k_2} \ln x_2 \quad (7.20)$$

è nullo quando è calcolato su una soluzione del sistema (7.18), 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*¹³. Le curve soluzioni del sistema (7.18) 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.

Un ulteriore esempio di sistema conservativo, che lasciamo analizzare in dettaglio come esercizio, è fornito dal seguente sistema differenziale

$$\frac{dM}{dt} = \frac{1}{1+E} - \alpha \quad (7.21a)$$

$$\frac{dE}{dt} = M - \beta \quad (7.21b)$$

con α e β costanti positive, e che corrisponde a un modello di interazioni proteine-mRNA introdotto da Goodwin (1963). La matrice jacobiana, data da

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} 0 & -1/(1+E)^2 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}$$

¹³Un *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.

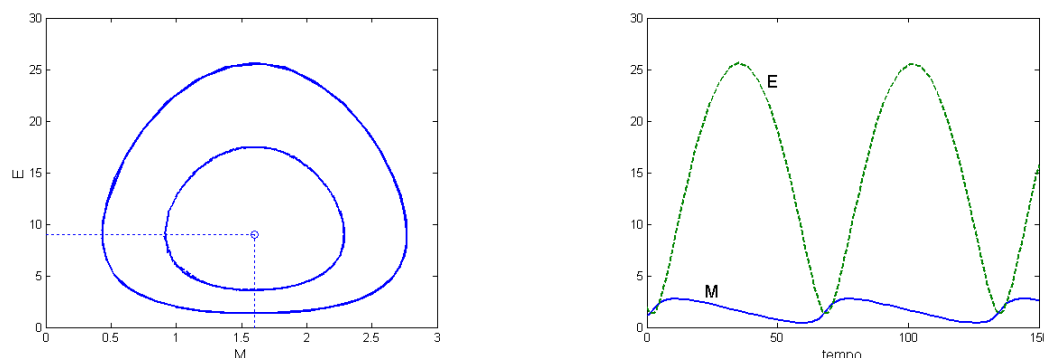


Figura 7.7: Modello di Goodwin (7.21) $\alpha = 0.1$, $\beta = 1.6$ Nella prima figura sono rappresentate, nel piano delle fasi, le curve soluzione corrispondenti rispettivamente ai valori iniziali $(1, 2)$, $(1, 6)$. Nella seconda figura è rappresentata la soluzione $(x(t), y(t))$ corrispondente ai valori iniziali $(1, 2)$.

ha nel punto di equilibrio autovalori immaginari. Il modello è illustrato in Figura 7.7.

Terminiamo, ricordando la seguente reazione chimica, descritta da Schnakenberg, e che dimostra la possibilità di cicli stabili



A tale reazione, che ha un passo *autocatalitico*, nel quale la componente X favorisce la produzione di se stessa), corrisponde il seguente sistema differenziale

$$\frac{dx}{dt} = x^2y - x + b \quad (7.23a)$$

$$\frac{dy}{dt} = -x^2y + a \quad (7.23b)$$

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. Ci limiteremo a riportare in Figura 7.8 i risultati numerici ottenuti in corrispondenza a particolari valori dei parametri.

7.3 Cinetica enzimatica

In pratica, tutte le reazioni chimiche che avvengono nelle cellule prevedono la partecipazione diretta di *enzimi*. Ricordiamo che un enzima¹⁴ è una proteina che agisce da *catalizzatore*, ossia può aumentare, o diminuire, la velocità della reazione chimica, abbassando (rispettivamente, 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 *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.

¹⁴Dal greco $\epsilon\nu \zeta\upsilon\mu\eta$: "in lievito".

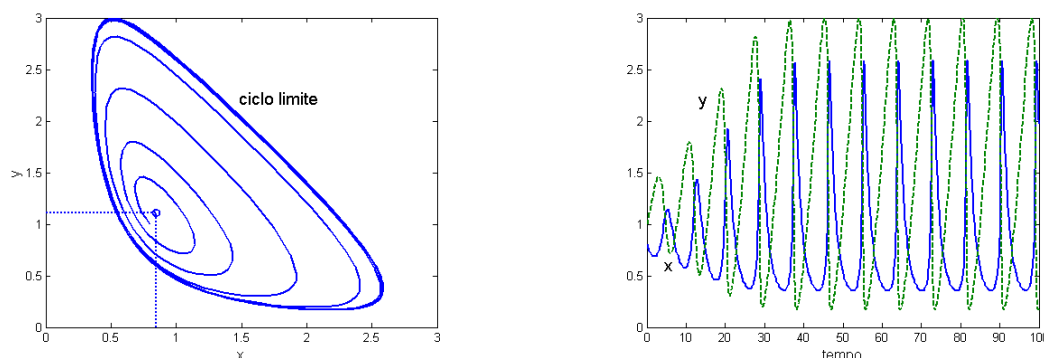


Figura 7.8: Risultati numerici relativi al modello di Schnakenberg (7.23) con $a = 0.8$, $b = 0.05$ e punto iniziale $(0.8, 1.0)$. Punto di equilibrio (fuoco instabile) $[0.85, 1.1073]$.

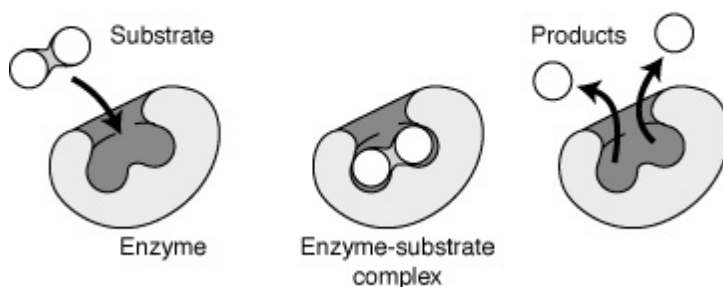
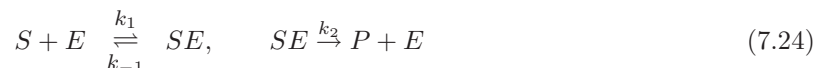


Figura 7.9: Meccanismo dell'attività enzimatica.

In questo paragrafo cercheremo, attraverso alcuni esempi classici, di evidenziare il possibile ruolo dei modelli matematici nella comprensione delle reazioni enzimatiche.

Esempio 7.2 (*Reazione di Michaelis-Menten*) Una delle reazioni enzimatiche più elementari, proposta per la prima volta da Michaelis e Menten¹⁵, 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 (7.24) 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

$$s = [S], \quad e = [E], \quad c = [SE], \quad p = [P]$$

¹⁵Leonor Michaelis (1875–1949), Maud Leonora Menten (1879–1960): *Die Kinetik der Invertinwirkung* (The kinetics of invertase activity). *Biochemische Zeitschrift* **49**, 333–369 (1913).

al meccanismo di reazione (7.24) corrisponde il seguente sistema di equazioni differenziali (non lineari)

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -k_1 e s + k_{-1} c & \frac{de}{dt} &= -k_1 e s + (k_{-1} + k_2) c \\ \frac{dc}{dt} &= k_1 e s - (k_{-1} + k_2) c & \frac{dp}{dt} &= k_2 c \end{aligned} \quad (7.25)$$

Il modello matematico è completato da opportune condizioni iniziali; ad esempio, all'inizio del processo si ha

$$s(0) = s_0, \quad e(0) = e_0, \quad c(0) = 0, \quad p(0) = 0 \quad (7.26)$$

Osserviamo che dalla quarta equazione del sistema (7.25) si ha, integrando tra 0 e t

$$p(t) = k_2 \int_0^t c(\tau) d\tau \quad (7.27)$$

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 (7.25), si ottiene

$$\frac{de}{dt} + \frac{dc}{dt} = 0 \Rightarrow e(t) + c(t) = e_0 \quad (7.28)$$

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 (7.25) si riduce al seguente sistema di due equazioni nelle incognite $s(t)$ e $c(t)$

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -k_1 e_0 s + (k_1 s + k_{-1}) c \\ \frac{dc}{dt} &= k_1 e_0 s - (k_1 s + k_{-1} + k_2) c \end{aligned} \quad (7.29)$$

con le condizioni iniziali $s(0) = s_0$ e $c(0) = 0$.

Per l'analisi del sistema è opportuno riformulare il sistema in variabili adimensionate. Posto

$$\begin{aligned} \tau &= k_1 e_0 t, & u(\tau) &= \frac{s(t)}{s_0}, & v(\tau) &= \frac{c(t)}{e_0} \\ \lambda &= \frac{k_2}{k_1 s_0}, & K &= \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0}, & \epsilon &= \frac{e_0}{s_0} \end{aligned} \quad (7.30)$$

si ha il seguente sistema

$$\frac{du}{d\tau} = -u + (u + K - \lambda)v \quad (7.31a)$$

$$\epsilon \frac{dv}{d\tau} = u - (u + K)v \quad (7.31b)$$

$$u(0) = 1, \quad v(0) = 0 \quad (7.31c)$$

Osserviamo che per definizione $K - \lambda > 0$. Lo stato stazionario del sistema (7.31) è dato dai valori $u = 0$ e $v = 0$; esso rappresenta lo stato di totale conversione del substrato nel composto prodotto¹⁶.

¹⁶La 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.

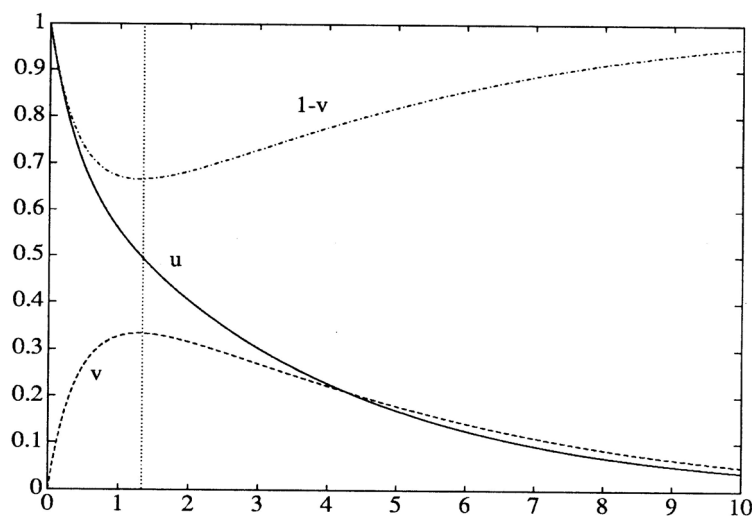


Figura 7.10: Comportamento delle soluzioni del sistema (7.31) come funzioni del tempo τ . La funzione $1 - v$ corrisponde all'enzima libero e/e_0 .

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 7.10, ottenuta risolvendo numericamente il sistema (7.31).

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 (7.31) 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 (7.31) per la presenza di una situazione *stiff*.

Nel seguito di questo paragrafo illustreremo brevemente una procedura classica per ottenere una soluzione approssimata (asintotica) del problema (7.31).

Ricordiamo che una soluzione *stazionaria* del sistema (7.31) 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 (7.31c), ma forniscono i valori a cui le soluzioni del problema a valori iniziali (7.31) 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 7.10, 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 (7.31b) 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 (7.31a) e (7.31b) si riducono allora alle seguenti, ove con $u_0(\tau)$ e $v_0(\tau)$ sono indicate le soluzioni pseudo-stazionarie¹⁷

$$\frac{du_0}{d\tau} = -u_0(\tau) + (u_0(\tau) + K - \lambda)v_0(\tau) \quad (7.32a)$$

$$0 = u_0(\tau) - (u_0(\tau) + K)v_0(\tau) \quad (7.32b)$$

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 (7.32b) si ha $v_0 = 1/(1 + K) \neq 0$.

Il sistema (7.32) 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 $u_0(0) = 1$

$$u_0(\tau) + K \ln u_0(\tau) = 1 - \lambda\tau, \quad v_0(\tau) = \frac{u_0(\tau)}{u_0(\tau) + K} \quad (7.33)$$

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 (7.33) si ha

$$r_0 = \left| \frac{du_0(\tau)}{d\tau} \right|_{\tau=0} = \lambda \frac{u_0(0)}{u_0(0) + K} = \frac{\lambda}{1 + K} \quad (7.34)$$

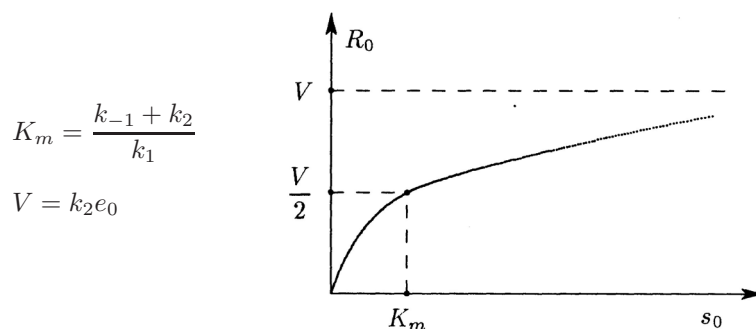
da cui, indicando con R_0 la corrispondente velocità nelle variabili originarie (dimensionate), si ottiene la seguente relazione nota come *relazione di Michaelis-Menten*¹⁸

$$R_0 = \left| \frac{ds}{dt} \right|_{t=0} = s_0 \frac{du}{d\tau} \frac{d\tau}{dt} = s_0 \frac{\lambda}{1 + K} k_1 e_0 = \frac{k_2 e_0 s_0}{s_0 + K_m} = \frac{V s_0}{s_0 + K_m}$$

¹⁷La procedura può essere completamente giustificata dal punto di vista matematico utilizzando la teoria delle *perturbazioni singolari*.

¹⁸La 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).

ove si è posto



K_m è detta la *costante di Michaelis* e V è la velocità massima della reazione. 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 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 *saturazione*¹⁹.

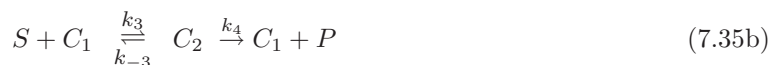
Ricordiamo che per la determinazione dei parametri V e K_m a partire dai dati sperimentali la relazione $R_0 = V s_0 / (s_0 + K_m)$ viene spesso scritta nel modo seguente

$$\frac{1}{R_0} = \frac{1}{V} + \frac{K_m}{V s_0}$$

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 7.3 (*Fenomeni di cooperazione*) Nel modello (7.24) 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*).

Come illustrazione di un 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



¹⁹L'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.

al quale corrisponde il seguente sistema differenziale

$$\frac{ds}{dt} = -k_1 s e + (k_{-1} - k_3 s) c_1 + k_{-3} c_2 \quad (7.36a)$$

$$\frac{dc_1}{dt} = k_1 s e - (k_{-1} + k_2 + k_3 s) c_1 + (k_{-3} + k_4) c_2 \quad (7.36b)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_3 s c_1 - (k_{-3} + k_4) c_2 \quad (7.36c)$$

$$\frac{de}{dt} = -k_1 s e + (k_{-1} + k_2) c_1 \quad (7.36d)$$

$$\frac{dp}{dt} = k_2 c_1 + k_4 c_2 \quad (7.36e)$$

$$s(0) = s_0, \quad e(0) = e_0, \quad c_1(0) = c_2(0) = p(0) = 0 \quad (7.36f)$$

Sommando tra loro le equazioni (7.36b), (7.36c) e (7.36d), 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

$$\begin{aligned} \tau &= k_1 e_0 t, & u &= \frac{s}{s_0}, & v_1 &= \frac{c_1}{e_0}, & v_2 &= \frac{c_2}{e_0} \\ a_1 &= \frac{k_{-1}}{k_1 s_0}, & a_2 &= \frac{k_2}{k_1 s_0}, & a_3 &= \frac{k_3}{k_1}, & a_4 &= \frac{k_3}{k_1 s_0} \\ a_5 &= \frac{k_4}{k_1 s_0}, & \epsilon &= \frac{e_0}{s_0} \end{aligned}$$

il sistema (7.36) si riduce al seguente

$$\frac{du}{dt} = -u + (u - a_3 u + a_1) v_1 + (a_4 + u) v_2 \quad (7.37a)$$

$$\epsilon \frac{dv_1}{dt} = u - (u + a_3 u + a_1 + a_2) v_1 + (a_4 + a_5 - u) v_2 \quad (7.37b)$$

$$\epsilon \frac{dv_2}{dt} = a_3 u v_1 - (a_4 + a_5) v_2 \quad (7.37c)$$

$$u(0) = 1, \quad v_1(0) = v_2(0) = 0 \quad (7.37d)$$

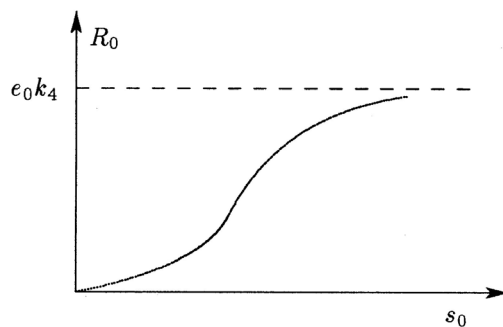
Come per il modello di Michaelis-Menten considerato in precedenza, si ha una perturbazione singolare per $0 < \epsilon \ll 1$. In questo caso, per $\tau \gg \epsilon$, ossia in una regione osservabile sperimentalmente, si possono approssimare le soluzioni u, v_1, v_2 mediante la risoluzione del sistema pseudo-stazionario che si ottiene ponendo in (7.37) $\epsilon dv_1/dt = 0$ 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

$$R_0(s_0) = \left| \frac{ds}{dt} \right|_{t=0} = e_0 s_0 \frac{k_2 K'_M + k_4 s_0}{K_m K'_m + K'_m s_0 + s_0^2} \quad (7.38)$$

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 (7.38) 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.

Capitolo 8

Elementi di genetica ed evoluzione

In maniera schematica, la genetica studia l'*ereditarietà* (heredity, inheritance), ossia l'insieme delle caratteristiche fisiche, somatiche passate dai *genitori* (parents), ai figli (progeny, offsprings) e le differenze tra gli organismi. I primi importanti risultati nella genetica hanno avuto origine dalle osservazioni fatte da Darwin e Mendel nel secolo diciannovesimo e la matematica ha giocato un ruolo fondamentale nella comprensione e nella interpretazione dei dati sperimentali; ricordiamo in particolare i lavori nella prima metà del ventesimo secolo di J. B. S. Haldane, S. Wright e R. A. Fisher.

In questo capitolo illustreremo, attraverso la risoluzione di opportuni problemi, alcune applicazioni elementari del calcolo delle probabilità.

Per approfondire gli argomenti trattati segnaliamo in particolare [45], [58], [106], [119], [129], [177], [188], [185], [63].

Per una introduzione alle applicazioni della teoria dei giochi¹ alle strategie evolutive si veda ad esempio [141].

8.1 Alcune nozioni di base

È noto che in tutti gli organismi viventi la riproduzione comporta il passaggio da una generazione alla successiva di un codice genetico che determina tutti gli aspetti fisici della progenie. Negli *eucarioti*² tale codice è controllato dai cromosomi che sono le sedi cellulari dei *geni*. Gli organismi, che, come gli umani, sono *diploidi*, hanno due insiemi di cromosomi, ognuno dei quali ottenuto da uno dei due genitori. I geni, scoperti per la prima volta da Mendel nel 1865, ma la cui importanza venne compresa solo all'inizio del XX secolo, sono i portatori dei caratteri ereditari. La locazione di un gene su un cromosoma è chiamata il suo sito (*locus*). I geni

¹La teoria dei giochi (*game theory*) è stata sviluppata negli anni '40, in particolare da J. Von Neuman e O. Morgenstern, per investigare le strategie nelle interazioni economiche quando un individuo può vincere o perdere denaro nei confronti di un altro individuo. Si suppone che gli individui si comportino in maniera razionale rispetto ad un determinato criterio di interesse personale.

Per un'analisi storica della teoria dei giochi e i relativi riferimenti bibliografici si veda ad esempio il [link 13](#). Per una introduzione di carattere didattico si veda il [link 12](#).

²Eucarioti sono organismi le cui cellule hanno nuclei ben definiti nei quali è contenuto tutto il materiale genetico.

compaiono in coppia in ciascun individuo e possono presentarsi in forme diverse, individuabili sperimentalmente e dette *alleli*.

Nel caso semplice in cui ogni gene abbia due alleli, indicati con A e a , si hanno i quattro risultati genetici, detti *genotipi*: $\{AA, Aa, aA, aa\}$, che sono supposti ugualmente probabili e quindi con probabilità $1/4$. Comunque i due accoppiamenti Aa e aA non possono essere biologicamente distinti, per cui la probabilità dell'evento composto $\{Aa \text{ o } aA\}$, trattandosi di eventi indipendenti, è data da $1/2$.

Nella riproduzione, ciascun procreatore isola uno dei geni della propria coppia nella cellula sessuale (*gamete*) e la trasmette in modo da ricostruire la coppia nell'uovo fecondato (*zigote*) che dà origine al figlio. Quando i due geni sono della stessa forma, ossia si ha AA oppure aa , si dice che l'organismo è *omozigote* rispetto alla caratteristica individuata dal gene considerato; in caso contrario, l'organismo è detto *eterozigote*.

Quando gli individui dei genotipi AA e Aa hanno le stesse caratteristiche somatiche e fisiche (ossia, lo stesso *fenotipo*), mentre sono differenti dagli individui corrispondenti al genotipo aa , l'allele indicato con A è chiamato *dominante* e l'allele a *recessivo*³. Ad esempio, se si considera il gene che caratterizza la lunghezza di una piantina di piselli, con T l'allele che caratterizza le piantine alte e t l'allele corrispondente alle piantine nane, i genotipi TT e Tt si troveranno in una pianta alta, mentre in una pianta nana si avrà il genotipo tt .

Lo studio del fenomeno della dominanza è importante in quanto alcune malattie o difetti fisici possono corrispondere ad un allele recessivo. Se A è l'allele dominante e a l'allele recessivo, gli individui di tipo Aa , sebbene normali, possono trasmettere il difetto alla progenie e vengono chiamati portatori (*carrier*).

Se N è la dimensione (*size*) di una popolazione, le frequenze degli alleli A e a sono definite nel modo seguente

$$p = \text{frequenza dell'allele } A = \frac{\text{numero totale degli alleli } A}{2N}$$

$$q = \text{frequenza dell'allele } a = \frac{\text{numero totale degli alleli } a}{2N}$$

da cui $p + q = 1$. Si definiscono poi le frequenze dei genotipi AA , aA e aa

$$\begin{aligned} x &= \text{frequenza del genotipo } AA \\ y &= \text{frequenza del genotipo } aA \\ z &= \text{frequenza del genotipo } aa \end{aligned}$$

Allora $x + y + z = 1$ e, tenendo conto che aA è equivalente a Aa , si ha

$$p = x + \frac{1}{2}y$$

$$q = \frac{1}{2}y + z$$

Problema 8.1 Supponiamo che ogni membro di una coppia abbia alleli sia per il colore marrone (B) degli occhi che per il colore blu (b); nella terminologia genetica gli individui considerati sono eterozigoti per il colore degli occhi. L'allele per il colore marrone è dominante, ossia ogni

³Come d'abitudine, l'allele dominante è indicato con una lettera maiuscola e l'allele recessivo con una lettera minuscola.

individuo con l'allele B ha gli occhi marrone. Calcolare la probabilità che il figlio abbia gli occhi di colore marrone.

SOLUZIONE. La risoluzione del semplice problema posto permette di illustrare l'utilizzo dei diagrammi ad albero (*tree diagrams*) in genetica. Nel concepimento ogni genitore contribuisce con un allele per il colore degli occhi. Si può quindi vedere l'esperimento della determinazione del colore degli occhi di un figlio come un processo a due stadi. Lo stadio 1 rappresenta l'eredità di un allele dalla madre e lo stadio 2 rappresenta l'eredità dal padre. L'albero per tale processo a due stadi è mostrato in Figura 8.1(i). Osserviamo che, poiché gli alleli sono ereditati a caso, ad ogni passo si ha la medesima probabilità di ereditare un B o un b . Ognuno dei quattro cammini attraverso l'albero sono quindi equiprobabili. Dal momento che tre dei quattro cammini portano a un figlio con gli occhi di colore marrone, utilizzando la definizione classica di probabilità si ha

$$P(\text{figlio con occhi marrone}) = \frac{3}{4}$$

In Figura 8.1(ii) è indicato un altro modo di rappresentare il problema, noto in biologia come quadrato di Punnet (*Punnet square*), e che fornisce la stessa informazione dell'albero.

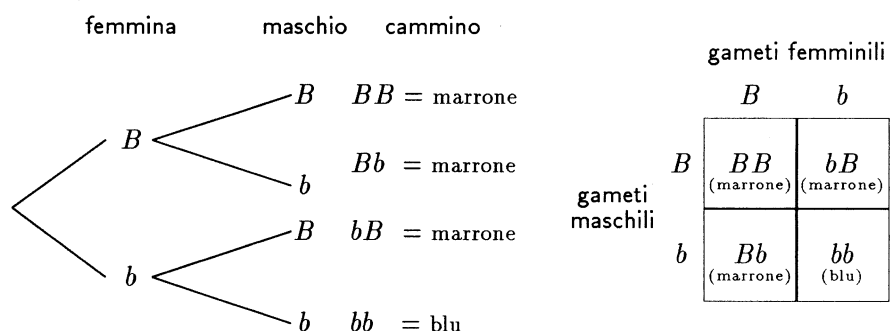


Figura 8.1: Illustrazione del Problema 8.1. (i) Diagramma ad albero per l'eredità del colore degli occhi da una coppia costituita da individui eterozigoti in relazione al colore degli occhi. (ii) Rappresentazione del problema come quadrato di Punnet.

Problema 8.2 *Nel genere umano l'allele per la colorazione normale della pelle S è dominante su quello dell'albinismo s e l'allele F per i lobi delle orecchie normali è dominante su quello f corrispondente a lobi attaccati. Supponiamo che la madre abbia il genotipo $SsFF$ e che il padre abbia il genotipo $ssFf$. Calcolare la probabilità che: (i) il figlio sia albino; (ii) abbia i lobi delle orecchie normali; (iii) abbia colore della pelle normale e lobi delle orecchie normali.*

SOLUZIONE. In Figura 8.2 è rappresentato il diagramma ad albero a quattro stadi corrispondente al problema posto. Si vede che vi sono quattro possibilità ugualmente probabili. Quindi, le probabilità richieste sono: nel caso (i) $1/2$; nel caso (ii) 1 e nel caso (iii) $1/2$.

Problema 8.3 *Note le probabilità (frequenze) dei tre genotipi AA , Aa , aa in una determinata popolazione, esaminare come tali probabilità mutano nel corso delle generazioni successive, nell'ipotesi di accoppiamento casuale.*

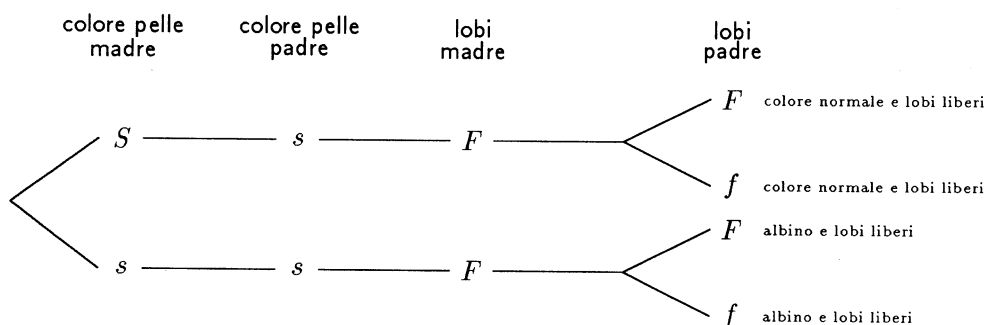


Figura 8.2: Illustrazione del Problema 8.2. Diagramma ad albero per l'eredità del colore della pelle (S, s) e della formazione dei lobi delle orecchie (F, f) da una coppia ($SsFF, ssFf$).

SOLUZIONE. Indicate con x, y, z le probabilità, rispettivamente di AA, Aa, aa nella popolazione data, la probabilità di avere A nella formazione di un singolo gamete è data da

$$p = x + \frac{1}{2} \times y$$

e quella di avere a sarà naturalmente

$$q = 1 - p = z + \frac{1}{2} \times y$$

Nella fecondazione si otterrà il genotipo AA con probabilità p^2 , il genotipo Aa ($Aa + aA$) con probabilità $2pq$ e il genotipo aa con probabilità q^2 . Si ottengono quindi le nuove probabilità

$$x' = p^2; \quad y' = 2pq; \quad z' = q^2$$

che corrispondono alla cosiddetta *distribuzione di Mendel*. Nella successiva procreazione il gamete A avrà la seguente probabilità

$$p' = x' + \frac{1}{2} \times y' = p^2 + \frac{1}{2} 2pq = p^2 + pq = p(p + q) = p$$

e pertanto le nuove probabilità dei genotipi sono date da

$$x'' = p^2; \quad y'' = 2pq; \quad z'' = q^2$$

ossia uguali alle precedenti. Con una sola generazione è raggiunta una distribuzione stabile. Il risultato ora ottenuto⁴ è noto come *legge di Hardy e Weinberg* ed è basato sulla indipendenza degli incontri (incontri casuali, *random mating, panmixia*) e dell'eredità di un gene da ciascun genitore.

Problema 8.4 Studiare le trasformazioni geniche nel caso di due geni, relativi a due caratteri indipendenti.

SOLUZIONE. Indicando con (A, a) e (B, b) gli alleli dei due geni considerati, si hanno i seguenti quattro possibili gameti

$$AB, \quad Ab, \quad aB, \quad ab$$

⁴scoperto indipendentemente nel 1908 da G. H. Hardy, matematico inglese, e da W. Weinberg, medico tedesco.

Siano x, y, z, u le rispettive frequenze (quindi $x + y + z + u = 1$). Le quantità

$$\alpha = x + y, \quad \beta = x + z$$

rappresentano le frequenze rispettivamente del gene A e del gene B . Tali quantità rimangono costanti durante le successive generazioni. Posto, per brevità

$$d = (yz - xu) = (x + y)(x + z) - x(x + y + z + u) = \alpha\beta - x$$

calcoliamo le frequenze x_1, y_1, z_1, u_1 dei gameti della nuova generazione dopo la formazione dello zigote. Ad esempio, il gamete AB si trova negli zigoti

$$AB\ AB, \quad AB\ Ab, \quad AB\ ab, \quad AB\ aB, \quad Ab\ aB$$

e quindi, tenendo conto delle simmetrie

$$x_1 = x^2 + 2xy \frac{1}{2} + 2xz \frac{1}{2} + 2xu \frac{1}{4} + 2yz \frac{1}{4} = x(x + y + z + u) + \frac{1}{2}(yz - xu) = x + \frac{1}{2}d$$

Si ha pertanto

$$\alpha\beta - x_1 = \alpha\beta - x - \frac{1}{2}d = d - \frac{1}{2}d = \frac{1}{2}d$$

Indicando con x_n la frequenza del gamete AB alla n -ma generazione, con analogo significato per le variabili y_n, z_n, u_n , si ha

$$\alpha\beta - x_n = \left(\frac{1}{2}\right)^n d \Rightarrow \begin{cases} y_n = \alpha - x_n = \alpha(1 - \beta) + \left(\frac{1}{2}\right)^n d \\ z_n = \beta - x_n = \beta(1 - \alpha) + \left(\frac{1}{2}\right)^n d \\ u_n = 1 - x_n - y_n - z_n = (1 - \alpha)(1 - \beta) - \left(\frac{1}{2}\right)^n d \end{cases}$$

Si hanno allora le seguenti frequenze *asintotiche* (per $n \rightarrow \infty$)

$$x_\infty = \alpha\beta, \quad y_\infty = \alpha(1 - \beta), \quad z_\infty = (1 - \alpha)\beta, \quad u_\infty = (1 - \alpha)(1 - \beta)$$

Se indichiamo con E_1 l'evento {il primo gene è nella forma allelica A } e con E_2 l'evento {il secondo gene è nella forma allelica B }, dalla relazione $x_\infty = \alpha\beta$, si ricava che asintoticamente gli eventi E_1 e E_2 risultano *indipendenti*.

Problema 8.5 *Nell'ipotesi che una malattia sia dovuta ad un allele recessivo, calcolare la probabilità che da genitori entrambi sani nasca un figlio malato.*

SOLUZIONE. Indicando con p la probabilità di avere A in un singolo gamete e con q la probabilità di avere a , le probabilità dei tre genotipi $\{AA, Aa, aa\}$ sono date da

AA	p^2	genitore sano
Aa	$2pq$	genitore sano
aa	q^2	genitore malato

L'evento {genitori sani e figlio malato} si verifica quando entrambi i genitori sono del tipo Aa ed entrambi trasmettono l'allele a . La probabilità che un genitore sia Aa , *quando è noto che è sano*, è data da

$$\frac{2pq}{p^2 + 2pq} = \frac{2q}{p + 2q} = \frac{2q}{1 + q}$$

e quindi la probabilità che entrambi siano Aa (quando entrambi sono sani) è

$$\left(\frac{2q}{1+q}\right)^2 = 4 \frac{q^2}{(1+q)^2}$$

Tenendo conto che la probabilità che entrambi trasmettano l'allele a è $\frac{1}{4}$, si ha che la probabilità cercata è data da

$$\frac{1}{4} \times 4 \frac{q^2}{(1+q)^2} = \frac{q^2}{(1+q)^2}$$

che è anche nota come *formula di Snyder*. Osserviamo che nell'ipotesi che dei genitori non si sappia nulla, la probabilità di malattia per il figlio è semplicemente la probabilità del genotipo aa , ossia q^2 .

Il problema posto può essere rovesciato, *cercando la probabilità che i genitori siano entrambi sani, sapendo che il figlio è malato*. Utilizzando il Teorema di Bayes, si ha

$$\begin{aligned} P(\text{genitori sani} \mid \text{figlio malato}) &= \frac{P(\text{figlio malato} \mid \text{genitori malati})}{P(\text{figlio malato})} = \\ &= \frac{\frac{q^2}{(1+q)^2} (1-q^2)(1-q^2)}{q^2} = \frac{(1-q)(1+q)(1-q)(1+q)}{(1+q)^2} = (1-q)^2 = p^2 \end{aligned}$$

In modo più diretto, basta osservare che se il figlio è malato, egli deve avere ricevuto un allele a da ciascuno dei genitori; allora i genitori sono sani solo se entrambi gli alleli non trasmessi sono A , e questo evento ha probabilità p^2 . Osserviamo che evidentemente tale valore è minore di $(1-q^2)^2$, che è la probabilità che entrambi i genitori di una coppia qualunque siano sani.

Problema 8.6 Quando una madre è Rh negativa⁵ ($Rh-$) e il figlio è Rh positivo ($Rh+$), esiste una incompatibilità nel sangue che può portare a una eritoblastosi fetale (malattia emolitica del neonato), una condizione nella quale la madre forma un anticorpo contro l' Rh del feto, con conseguente distruzione dei globuli rossi nel feto. Calcolare la probabilità che un figlio scelto a caso presenti la situazione precedente.

SOLUZIONE. La presenza del fattore Rh è dovuta ad un allele dominante D , la cui frequenza calcolata sperimentalmente è approssimativamente del 61%, e quindi 39% è la frequenza dell'allele recessivo d . L'assenza del fattore Rh corrisponde al genotipo dd ; la probabilità di $Rh-$ è pertanto data da $0.39 \times 0.39 \approx 0.15$.

Essendo la madre dd , un figlio è $Rh+$ quando il padre è eterozigote positivo (Dd o dD) e passa l'allele D , oppure è omozigote positivo (DD). Dai dati precedenti si ricava che la probabilità di DD è data da $0.61 \times 0.61 \approx 0.37$, mentre la probabilità di Dd è data da $2(0.61 \times 0.39) = 0.48$.

Indichiamo con E_1 l'evento che il padre sia eterozigote positivo, con E_2 l'evento che il padre passi al figlio l'allele D , e con E_3 l'evento che la madre sia $Rh-$. Gli eventi E_1 e E_2 non sono indipendenti, per cui si ha

$$P(E_1 \cap E_2) = P(E_2 \mid E_1) P(E_1) = 0.5 \times 0.48 = 0.24$$

ove si è tenuto conto che $P(E_2 \mid E_1) = 0.5$ dal momento che un allele è ereditato a caso dal padre. Dal momento che l'evento E_3 è indipendente dagli eventi E_1 e E_2 , si ha

$$P((E_1 \cap E_2) \cap E_3) \approx 0.24 \times 0.15 = 0.0360$$

⁵Ricordiamo che il fattore Rh , o *rhesus*, è un agglutinogeno sanguigno scoperto nel 1939 da Landsteiner e Wiener. Iniettando dei globuli rossi di un macaco *rhesus* nell'orecchio di un coniglio, questi producono nel coniglio stesso un siero anti-rhesus, in grado di agglutinare non solo le emazie del sangue del macaco, ma anche di quello di circa l'85% del sangue umano ($Rh+$), mentre il 15% sfugge a tale fenomeno ($Rh-$). Tale scoperta ha permesso di spiegare l'origine di diverse patologie.

In questo modo abbiamo calcolato la probabilità richiesta quando il padre è eterozigote. Nel caso in cui il padre è omozigote positivo la probabilità richiesta è uguale al prodotto della probabilità che la madre sia $Rh-$ e della probabilità che il padre sia omozigote positivo, ed è quindi data da $0.15 \times 0.37 = 0.0555$.

In definitiva, la probabilità che un figlio scelto a caso presenti una eritoblastosi fetale quando la madre è $Rh-$ è data dalla somma $0.0360 + 0.0555 = 0.0915$.

Problema 8.7 Calcolare la probabilità che una donna $Rh-$ abbia due figli entrambi $Rh+$.

SOLUZIONE. Se il padre è DD , i due figli sono certamente entrambi Dd , e quindi $Rh+$; se il padre è Dd , un figlio è $Rh+$ solo se viene trasmesso l'allele D . La probabilità di tale evento nel caso di due figli è data da

$$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$$

Se indichiamo con p la probabilità dell'allele D e poniamo $q = 1 - p$, si ha che la probabilità richiesta è

$$p^2 \times 1 + 2 \times p \times q \times \frac{1}{4} = p^2 + \frac{1}{2} \times p \times q$$

che per $p = 0.61$ corrisponde al valore ≈ 0.49 . Osserviamo che la probabilità di rischio per il primo figlio è data da

$$p^2 \times 1 + 2 \times p \times q \times \frac{1}{2} = p^2 + p \times q = p^2 + p(1 - p) = p$$

come si vede anche direttamente. Pertanto, la probabilità di avere due figli $Rh+$ con due padri diversi si riduce a

$$p \times p = p^2 \approx 0.37$$

8.2 Inbreeding

I risultati illustrati nei problemi precedenti presuppongono la *casualità dell'accoppiamento degli alleli*. Tale ipotesi cessa di essere valida in particolare quando i genitori sono *consanguinei*, ossia quando essi hanno in comune uno o più antenati. Infatti, in tale caso esiste la possibilità che lo zigote riceva alleli che sono uguali non per caso, ma perché copie uguali dello stesso gene posseduto dall'antenato comune. La probabilità che si presenti tale “uguaglianza per discendenza” viene chiamata *coefficiente di inincrocio* (*coefficient of inbreeding*⁶) e indicata convenzionalmente con F ; essa rappresenta una importante misura del grado di consanguineità. Due individui che hanno due geni omologhi per discendenza sono detti *autozigoti* (autozygous), mentre vengono detti *allozigoti* (allozygous) quando i due alleli sono di origine differente. Il coefficiente di inincrocio è quindi la probabilità che un individuo sia autozigote per il locus in questione.

Nella discendenza da genitori consanguinei la distribuzione dei genotipi non è più di tipo mendeliano. Ad esempio, per il genotipo AA si ha la frequenza

$$F \times p + (1 - F) \times p^2 = p^2 + Fp - Fp^2 = p^2 + Fpq > p^2$$

Il termine $F \times p$ rappresenta la probabilità che AA sia conseguenza della trasmissione attraverso linee di discendenza materna e paterna dello stesso gene (p rappresenta la probabilità che tale

⁶L'introduzione del coefficiente di inbreeding risale a Wright (1922), ed è basata sull'analisi di correlazione. Un approccio alternativo, che utilizza solo le regole della probabilità, è stato sviluppato da Haldane e Moshinsky (1939), Cotterman (1940) e Malécot (1948).

gene sia effettivamente di tipo A), mentre il termine $(1 - F) \times p^2$ rappresenta la probabilità di incontri casuali. Per $F = 0$ si ritrova la distribuzione mendeliana (Hardy-Weinberg), mentre per $F = 1$ la popolazione è completamente omozigote. In modo analogo si ottiene per il genotipo aa

$$F \times q + (1 - F) \times q^2 = q^2 + Fpq > q^2 \quad (8.1)$$

Si vede quindi che per effetto della consanguineità si ha un aumento nella frequenza degli omozigoti AA e aa , e quindi, in particolare, della frequenza delle malattie ereditarie dovute ad alleli recessivi.

Problema 8.8 Calcolare la probabilità che i genitori di un individuo $Rh-$ siano cugini primi, sapendo che la frequenza fra cugini primi è data approssimativamente da 0.0077 e nell'ipotesi di trascurare tutti gli altri tipi di consanguineità.

SOLUZIONE. Indichiamo (cfr. Figura 8.3) con A_1 e A_2 gli antenati, ossia i genitori dei fratelli B_1 e B_2 dai quali si hanno i cugini primi C_1 e C_2 , i genitori del figlio O , supposto $Rh-$ (ossia di tipo dd).

Calcoliamo il coefficiente di inincrocio, ossia la probabilità che all'individuo O giungano copie uguali dello stesso gene posseduto da uno degli antenati A_1 , A_2 . Per un gene assegnato, la probabilità di arrivare a O è data da $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$, sia per via materna che per via paterna. Perciò, la probabilità di arrivare da ambo le parti è data da $\frac{1}{8} \times \frac{1}{8}$. Ripetendo il ragionamento per ciascuno dei quattro geni degli antenati, si ha

$$F = 4 \times \frac{1}{64} = \frac{1}{16}$$

Il problema richiede il calcolo della probabilità condizionata $P(C_1, C_2 \text{ cugini} \mid O \text{ è } dd)$. Utilizzando il Teorema di Bayes, posto $k = P(C_1, C_2 \text{ cugini})$, si ha (cfr. (8.1))

$$\begin{aligned} P(C_1, C_2 \text{ cugini} \mid O \text{ è } dd) &= \frac{P(O \text{ è } dd \mid C_1, C_2 \text{ cugini}) k}{P(dd \mid C_1, C_2 \text{ cugini}) k + P(dd \mid C_1, C_2 \text{ non cugini}) (1 - k)} \\ &= \frac{q^2 + Fpq}{(q^2 + Fpq)k + q^2(1 - k)} k \\ &= \frac{q^2 + pq - (1 - F)pq}{q^2 + Fpqk} k = \frac{1 - (1 - F)p}{q + Fk(1 - q)} k \\ &= \frac{F + q(1 - F)}{q + Fk(1 - q)} k \end{aligned}$$

Posto $F = \frac{1}{16}$ e $q = 0.4$, si ottiene per la probabilità richiesta il valore 0.00842.

8.3 Selezione naturale

Nella realtà i vari genotipi possono avere una differente probabilità di sopravvivenza; tale evenienza è alla base della selezione naturale nell'evoluzione della specie, in quanto i genotipi meno adatti alla sopravvivenza si trovano penalizzati e quindi via via eliminati.

Dal punto di vista del modello matematico il problema della selezione naturale può essere formulato introducendo degli opportuni coefficienti di *fitness* (successo biologico) per ciascuno dei genotipi. Più precisamente, posto per convenzione uguale a 1 il coefficiente del genotipo Aa , indichiamo con $(1 + s)$ e $(1 + t)$ rispettivamente i coefficienti di AA e aa . Se allora p_n e $q_n = 1 - p_n$ sono le frequenze relative alla generazione n -ma degli alleli A e a , alla generazione

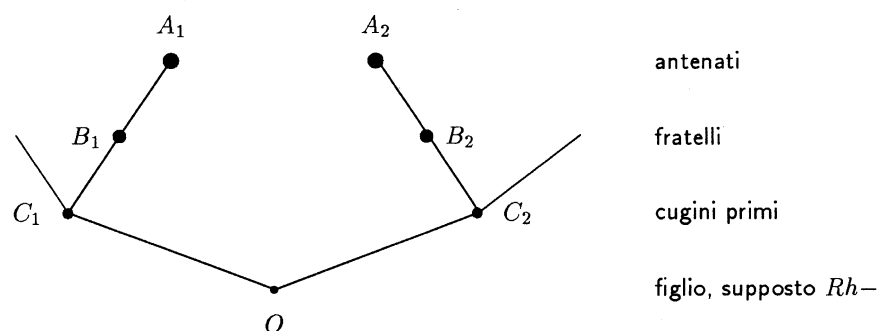


Figura 8.3: Illustrazione del Problema 8.8.

successiva $(n + 1)$ -ma il numero dei genotipi AA sarà proporzionale a $(1 + s)p_n^2$, quello dei genotipi Aa a $2p_nq_n$ e quello dei genotipi aa a $(1 + t)q_n^2$, e la probabilità p_{n+1} di trovare un allele A dopo una generazione diventa

$$p_{n+1} = \frac{(1 + s)p_n^2 + \frac{1}{2}2p_nq_n}{(1 + s)p_n^2 + 2p_nq_n + (1 + t)q_n^2} \quad (8.2)$$

ove il denominatore $w_n = (1 + s)p_n^2 + 2p_nq_n + (1 + t)q_n^2$ rappresenta la totalità del pool genetico alla generazione n -ma. Il *sistema dinamico discreto* definito dall'equazione alle differenze (8.2) descrive, a partire da una distribuzione *iniziale* p_0 , la proporzione del gene di tipo A nelle successive generazioni⁷. Nelle applicazioni è importante analizzare il comportamento della soluzione per $n \rightarrow \infty$, ossia il suo comportamento asintotico. Tale comportamento può essere esaminato (cfr. Capitolo 2) studiando i *punti fissi* della seguente funzione

$$f(p) := \frac{(1 + s)p^2 + pq}{(1 + s)p^2 + 2pq + (1 + t)q^2} \quad (8.3)$$

che definisce il procedimento iterativo (8.2). Ricordiamo che un valore \bar{p} è detto punto fisso della funzione $f(p)$ quando

$$\bar{p} = f(\bar{p})$$

Partendo da una frequenza iniziale coincidente con un punto fisso, la popolazione rimane costante; si ha quindi che un punto fisso di $f(p)$ rappresenta un valore *stazionario* per la popolazione descritta dalla funzione d'iterazione $f(p)$. Quando partendo da un valore iniziale appartenente ad un intorno opportuno di un punto fisso, i valori successivi della successione p_n tendono al punto fisso, tale punto viene chiamato un punto stazionario *stabile* (o punto attrattivo); in caso contrario si ha un punto di stazionarietà instabile. I punti stazionari stabili forniscono il comportamento asintotico della popolazione; da qui l'estremo interesse della loro ricerca.

Si verifica immediatamente che per ogni valore di s e di t i punti $p = 0$ e $p = 1$ sono dei punti fissi per la funzione $f(p)$. La loro stabilità dipende tuttavia dai valori particolari di s

⁷Il modello (8.2) è stato introdotto da Fisher, Wright e Haldane nel 1930 ed è stato ampiamente utilizzato per studiare le caratteristiche genetiche.

e t . Inoltre, come vedremo, per valori opportuni dei parametri s e t può esistere un ulteriore punto fisso nell'intervallo $(0, 1)$. In Figura 8.4 sono illustrati quattro casi interessanti, che ora discuteremo più in dettaglio.

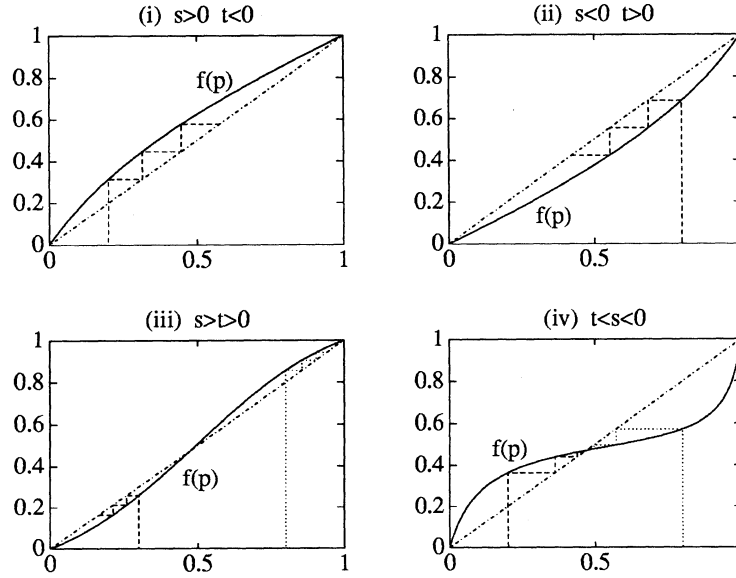


Figura 8.4: Illustrazione relativa al problema della selezione naturale.

I caso. Si ha $s > 0$ e $t < 0$, e quindi il genotipo AA è il più idoneo alla sopravvivenza e Aa è in posizione intermedia. Si vede facilmente che per $0 < p < 1$ si ha

$$f(p) - p = K(ps - qt), \quad K = \frac{pq}{(1+s)p^2 + 2pq + (1+t)q^2} > 0 \quad (8.4)$$

da cui, nel caso che stiamo considerando, $f(p) > p$ per $0 < p < 1$. Come mostra la figura, il punto fisso $p = 0$ è instabile mentre il punto fisso $p = 1$ è stabile. Partendo da una qualunque frequenza iniziale p_0 dell'allele A , nelle generazioni successive la frequenza continua a crescere con limite il valore $p = 1$; l'allele a viene gradualmente eliminato.

Come caso particolare interessante possiamo considerare la situazione nella quale ad ogni generazione i genotipi aa vengono eliminati. Si ha allora

$$p_{n+1} = \frac{p_n(p_n + q_n)}{1 - q_n^2} = \frac{1 - q_n}{1 - q_n^2} = \frac{1}{1 + q_n}$$

da cui

$$q_{n+1} = 1 - p_{n+1} = \frac{q_n}{1 + q_n} \Rightarrow q_{n+1}^{-1} = 1 + q_n^{-1}$$

Per ricorrenza si ottiene allora

$$q_n^{-1} = n + q_0^{-1} \Rightarrow q_n = \frac{q_0}{1 + nq_0}$$

II caso. Per $s < 0$ e $t > 0$ si ha una situazione simmetrica alla precedente, nel senso che l'allele A (questa volta sfavorito) viene successivamente eliminato.

III caso. Si ha $s > t > 0$. Dalla (8.4) si ha

$$f(p) - p = K(p(s+t) - t)$$

da cui i seguenti differenti casi

$$\begin{cases} \text{se } p < \frac{t}{s+t} & \text{allora } f(p) < p \\ \text{se } p > \frac{t}{s+t} & \text{allora } f(p) > p \end{cases}$$

e il punto $\bar{p} = t/(s+t)$ è un punto fisso. Se la frequenza iniziale p_0 dell'allele A è inferiore a \bar{p} , la frequenza successiva p_n diminuisce e tende a zero. In caso contrario, ossia se $p_0 > \bar{p}$, si ha che è l'allele a a sparire gradualmente. Il punto fisso \bar{p} corrisponde a un punto stazionario instabile della popolazione. Una piccola variazione dal punto di equilibrio porta all'estinzione di uno dei due alleli. Tale situazione è in letteratura anche nota come *disruptive selection*.

IV caso. Si ha $t < s < 0$, ossia il genotipo AA è più idoneo di aa e il genotipo misto Aa ha una più alta probabilità di sopravvivenza e di riproduzione dei due genotipi puri AA e aa . Dalla (8.4) si ha

$$f(p) - p = K(|t| - p(|s| + |t|))$$

e per ogni valore iniziale p_0 della frequenza di A la successione p_n tende al punto fisso

$$\bar{p} = \frac{|t|}{|s| + |t|}$$

che rappresenta quindi un punto stazionario stabile. In questa situazione, che in letteratura è anche nota come *heterosis*, coesistono stabilmente per effetto della selezione sia l'allele favorito, con frequenza \bar{p} , che l'allele svantaggiato, con frequenza $|s|/(|s| + |t|)$. Come classica illustrazione del modello, segnaliamo il gene responsabile dell'anemia falciforme (*sickle cell disease*) nell'ambito di una popolazione esposta alla malaria. I genotipi AA non sono anemici, ma hanno una maggiore rischio di contrarre la malaria degli altri due genotipi. Si ha quindi che, mentre il gene a responsabile dell'anemia, è sfavorito, e quindi asintoticamente eliminato in ambienti privi di malaria, nelle zone a rischio di malaria, come ad esempio nelle zone tropicali, riesce a sopravvivere grazie alla maggiore resistenza alla malaria degli eterozigoti Aa .

Problema 8.9 (selfing) Per selezionare genotipi puri si parte da una coppia di progenitori e si accoppiano a caso due individui della loro prole. Il procedimento (noto come *selfing*) viene iterato fino al raggiungimento di una coppia pura. Se A, a sono gli alleli di un particolare gene, sono considerate "pure" le coppie $AA \times AA$ e $aa \times aa$. Calcolare il numero medio di generazioni necessarie per ottenere una coppia pura.

SOLUZIONE. Oltre alle coppie pure $AA \times AA$, $aa \times aa$, sono possibili le seguenti quattro coppie

$$AA \times aa, \quad AA \times Aa, \quad Aa \times Aa, \quad aa \times Aa$$

Indichiamo con x il numero medio di generazioni richieste quando la coppia iniziale è di tipo $AA \times Aa$ (e, per simmetria, quando la coppia iniziale è $aa \times Aa$) e con y il numero medio di generazioni richieste quando la coppia iniziale è $Aa \times Aa$.

Quando, ad esempio, la coppia iniziale è $Aa \times Aa$, la prole è costituita dai genotipi AA , Aa , aA , aa . Si hanno quindi 16 possibili differenti coppie, delle quali due pure, e pertanto si ha una probabilità $1/8$ di ottenere una coppia pura. Allo stesso modo si ha una probabilità $1/8$ di ottenere una coppia $AA \times aa$, una probabilità $1/4$ di ottenere una coppia $aa \times Aa$ e $1/4$ di riottenere una coppia analoga a quella di partenza $Aa \times Aa$. La situazione generale è rappresentata in forma schematica in Figura 8.5.

Si ha quindi

$$x = 1 + \frac{1}{2}x + \frac{1}{4}y$$

$$y = 1 + \frac{1}{4}y + \frac{1}{8}(1 + y) + \frac{1}{4}x + \frac{1}{4}x$$

da cui $y = \frac{17}{3}$ e $x = \frac{29}{6}$.

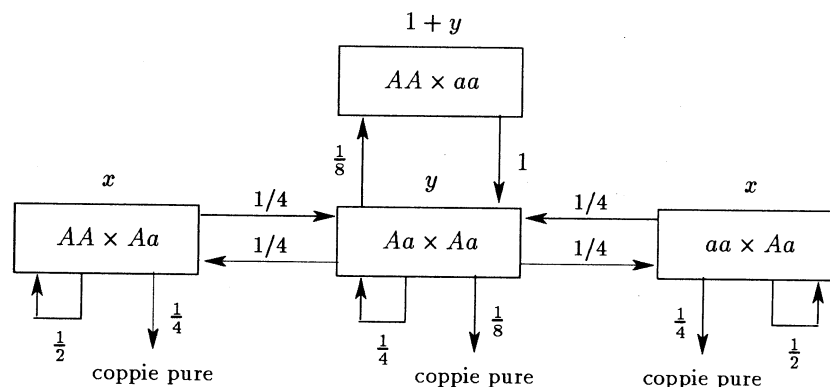


Figura 8.5: Illustrazione della procedura selfing.

8.4 Genetica dei batteri: plasmidi

I batteri sono organismi unicellulari racchiusi entro la membrana cellulare; l'interno è composto da materiale citoplasmatico e contiene i vari meccanismi necessari per la vita della cellula e per la riproduzione. In particolare, il cromosoma è costituito da DNA (acido deossiribonucleico) disposto ad anello e il gene è un segmento del cromosoma che racchiude il codice per la produzione di un enzima o di un'altra proteina. Molti tipi di batteri hanno un materiale genetico aggiuntivo formato da piccole porzioni circolari di DNA e chiamati *plasmidi*. I plasmidi possono passare da una cellula all'altra e alcuni geni possono “saltare” dai plasmidi ai cromosomi, e in questo modo diventano permanentemente incorporati nel codice genetico.

Consideriamo il processo di riproduzione cellulare a partire da una cellula figlia neonata. Tutte le componenti della cellula, incluso il cromosoma e i plasmidi (se presenti), sono copiati durante la fase di replicazione. La replicazione è seguita dalla suddivisione della cellula in due cellule figlie, ognuna delle quali riceve un duplicato del cromosoma. In questo paragrafo esamineremo in particolare come la resistenza dei batteri a un farmaco si trasmette attraverso le generazioni di batteri mediante il meccanismo della deriva genetica (*genetic drift*⁸).

Consideriamo un plasmide P che appaia nelle due forme P' e P'' , che differiscono tra loro solo per pochi punti sul loro DNA. Per esempio, P' potrebbe portare un gene che codifica la *resistenza* della cellula all'antibiotico ampicillina, e P'' il codice per la resistenza alla tetraciclina. Si vuole conoscere il destino dei due tipi di plasmidi nella cellula dopo diverse generazioni.

Si assume che il plasmide P sia presente in ogni cellula con N copie, che diventano $2N$ durante la replicazione, le quali a loro volta si distribuiscono in ugual numero nelle cellule figlie, secondo lo schema

$$N \xrightarrow{\text{replicazione}} 2N \xrightarrow{\text{suddivisione}} N$$

Ciascuna delle cellule figlie riceve quindi N plasmidi. Per semplicità, si è supposto che i cicli di suddivisione delle cellule nella popolazione avvengano in maniera sincronizzata e che il numero di copie N sia costante per tutte le cellule.

Ad ogni divisione cellulare vi è una distribuzione casuale di plasmidi tra le due cellule figlie e la dinamica dei plasmidi può essere descritta dal seguente modello. Sia p_i la proporzione di nuove cellule che hanno i plasmidi di tipo P' e $N - i$ plasmidi di tipo P'' . A seguito della replicazione, vi saranno $2N$ plasmidi, $2i$ dei quali di tipo P' e $2N - 2i$ di tipo P'' . Questi $2N$ plasmidi possono distribuirsi nelle due cellule figlie in modi diversi. Supponendo che ogni figlia riceva N copie, il numero totale delle partizioni è dato da

$$\binom{2N}{N}$$

e il numero di modi in cui una cellula figlia può avere j plasmidi di tipo P' e $N - j$ plasmidi di tipo P'' è dato da

$$\binom{2i}{j} \binom{2N - 2i}{N - j}$$

quando la cellula madre ha i plasmidi P' e $N - i$ plasmidi P'' . Pertanto, la formula

$$p_{i,j} = \frac{\binom{2i}{j} \binom{2N - 2i}{N - j}}{\binom{2N}{N}}$$

fornisce la *probabilità* che una cellula figlia abbia j plasmidi di tipo P' e $N - j$ plasmidi di tipo P'' . In altre parole, a tale valore tenderebbe la proporzione rilevata in un numero crescente di osservazioni di tali riproduzioni.

La popolazione in una data generazione può essere descritta dal vettore (riga) $\mathbf{p} = [p_0, p_1, \dots, p_N]$ che descrive le frequenze dei vari tipi di cellule che appaiano nella popolazione; più precisamente, p_j fornisce la frequenza delle cellule che hanno j plasmidi di tipo P' . Se indichiamo con $\mathbf{q} = [q_0, q_1, \dots, q_N]$ le frequenze nella successiva generazione, si ha

$$q_j = p_0 p_{0,j} + p_1 p_{1,j} + \dots + p_N p_{N,j}, \quad j = 0, \dots, N \Rightarrow \mathbf{q} = \mathbf{pP}$$

⁸Si chiama *genetic drift* la fluttuazione casuale di frequenze genetiche da una generazione all'altra in popolazioni di piccole dimensioni.

ove \mathbf{P} è la matrice di elementi $p_{i,j}$. Essendo la somma degli elementi di ogni riga uguale a 1, la matrice \mathbf{P} è una matrice stocastica e il modello matematico che descrive l'evoluzione della popolazione è una *catena di Markov*. Se $\mathbf{p}^{(n)}$ è la distribuzione nella generazione n -ma, allora

$$\mathbf{p}^{(n)} = \mathbf{p}^{(0)} \mathbf{P}^n$$

ove $\mathbf{p}^{(0)}$ è la distribuzione iniziale. Come esemplificazione, in Tabella 8.1 sono riportati i risultati corrispondenti a $N = 4$ e $\mathbf{p}^{(0)} = [0, 0, 1, 0, 0]$, ossia nell'ipotesi che inizialmente si abbiano due dei quattro plasmidi di tipo P' . In questo caso si ha la seguente matrice di transizione

$$\mathbf{P} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{15}{70} & \frac{40}{70} & \frac{15}{70} & 0 & 0 \\ \frac{1}{70} & \frac{16}{70} & \frac{36}{70} & \frac{16}{70} & \frac{1}{70} \\ 0 & 0 & \frac{15}{70} & \frac{40}{70} & \frac{15}{70} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

che ha i seguenti autovalori

$$0.2286; \quad 0.5714; \quad 0.8571; \quad 1.0000; \quad 1.0000$$

n	$\mathbf{p}^{(n)}$				
0	0.	0.	1.	0.	0.
1	0.0706	0.2482	0.3624	0.2482	0.0706
2	0.1290	0.2247	0.2928	0.2247	0.1290
3	0.1813	0.1953	0.2468	0.1953	0.1813
4	0.2267	0.1680	0.2106	0.1680	0.2267
\vdots					
50	0.4997	0.0002	0.0002	0.0002	0.4997

Tabella 8.1: Evoluzione di una popolazione di plasmidi.

Asintoticamente, la popolazione si divide in maniera uguale tra i plasmidi di tipo P' e quelli di tipo P'' . Una cellula che ha plasmidi di uno solo dei due tipi è in uno *stato assorbente*, nel senso che le cellule figlie rimangono dello stesso tipo. Ogni altra distribuzione dei due plasmidi ha una probabilità di cambiare ad ogni divisione; tale fenomeno, noto come *plasmid instability*, ha un notevole interesse nell'ingegneria genetica, quando si introducono nuovi geni in un batterio allo scopo di indurre la produzione di particolari enzimi.

Dalla matrice di transizione \mathbf{P} è possibile avere indicazioni sulla velocità con la quale viene persa nelle successive generazioni l'immunità ad ambedue gli antibiotici, in assenza di meccanismi di selezione. Tale velocità, nota nell'ambito dei biologi che studiano i plasmidi come *cure rate*, può essere in effetti stimata dal seguente rapporto

$$\frac{\|\mathbf{P}^{n+1} - \mathbf{P}^n\|}{\|\mathbf{P}^n - \mathbf{P}^{n-1}\|}$$

ove $\|\cdot\|$ è una norma di matrice (cfr. per la definizione, ad esempio [42]) e n è preso sufficientemente grande. Ad esempio, per i risultati riportati in Tabella 8.1 tale rapporto vale 0.857, per $n = 40$ e per la norma spettrale.

The purpose of models is not to fit the data
but to sharpen the questions.
Samuel Karlin, 1983

Capitolo 9

Biologia computazionale

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.

- *Protein folding (ripiegamento)*: Data la struttura primaria di una proteina, calcolare o stimare la sua struttura tridimensionale.

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*" ([105]).

²Con il termine 'recombinant DNA technology' 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.

- *Sequence Analysis*: Una volta che il genoma è completamente sequenziato, gli obiettivi della *sequence analysis* sono i seguenti
 - Identificare i geni.
 - Determinare la funzione di ogni gene. Un modo per ipotizzare la funzione consiste nel trovare un altro gene (possibilmente da un altro organismo) la cui funzione è nota e con il quale il nuovo gene ha una elevata *sequence similarity*. Questo presuppone che la *sequence similarity* implichi una *functional similarity*.
 - Identificare le proteine che sono coinvolte nella regolazione dell'espressione del gene.
 - Identificare altre regioni funzionali, ad esempio le *origini della replicazione* (siti ai quali la polimerasi del Dna si lega e incomincia la replicazione), i *pseudogeni*, le sequenze responsabili del *compact folding* del DNA.
- *Evolutionary Trees*: Dati i genomi di più organismi, costruire un albero evoluzionistico (evolutionary tree) nel quale il numero delle mutazioni (changes) sia minimo.
- *Avvolgimento della doppia elica*: geometria, topologia e meccanica del DNA.

La maggior parte di tali sono evidentemente di natura computazionale.

Data la incredibile velocità alla quale i dati delle sequenze sono prodotti non vi è dubbio sulla necessità e sull'opportunità di una collaborazione tra matematici, biologi e computer science. Del resto, da una tale collaborazione può avvantaggiarsi, oltre che la biologia, anche la matematica stessa con l'individuazione di nuovi campi di ricerca.

Per un approfondimento si veda in particolare [44], [126], [144], [123], [10], [124], [180], [160], [83], [196], [14], [197], [52].

Tra i numerosi packages a disposizione nella letteratura segnaliamo in particolare il **Bioinformatics Toolbox** che permette di estendere MATLAB ([link 1](#)) per risolvere problemi e costruire applicazioni per l'ingegneria genetica e la ricerca biologica. In sintesi include le seguenti funzioni

- **Data formats and Databases**: accede ai database online, legge e scrive nei file con formati standard per genoma e proteoma (in particolare per quest'ultimo, legge e scrive su file PDB);
- **Sequence Alignments**: confronta sequenze di nucleotidi o di aminoacidi usando funzioni di allineamento a coppie e di allineamento multiplo;
- **Sequence Utilities and Statistics**: manipola le sequenze e ne determina caratteristiche fisiche, chimiche e biologiche (ad esempio, converte sequenze DNA o RNA in sequenze di aminoacidi e ricerca particolari motivi all'interno di una sequenza);
- **Microarray Analysis**: legge, filtra, normalizza e visualizza profili statistici dei dati tramite grafici, istogrammi, ecc...);
- **Protein Structure Analysis**: usa funzioni specifiche per calcolare varie proprietà di una sequenza proteica come la composizione atomica e il peso molecolare, scava una proteina con un enzima, crea grafici specifici per dati PDB e utilizza un'interfaccia grafica per permettere all'utente di modificare e analizzare una proteina;

- **Prototype and Development Environment:** permette di creare applicazioni nuovi algoritmi e cercare nuove idee;
- **Share Algorithms and Deploy Application:** permette di creare applicazioni indipendenti da MATLAB che possono essere eseguite in altri ambienti di programmazione come C e C++, crea inoltre oggetti COM per VisualBasic e fogli elettronici per Excel.

Come esemplificazione nel seguito analizzeremo alcune idee relative al problema dell'allineamento di sequenze e al problema del protein folding.

9.1 Introduzione alla similarità tra sequenze

... similar sequences yield similar structure
but quite distinct sequences can produce remarkably similar structures.
F. Cohen

La *sequence similarity*³, 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.⁴

9.1.1 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.⁵

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

³Molto spesso il termine *similarità* si confonde con quello di *omologia*. In biologia il termine omologia indica che due entità condividono una stessa origine filogenetica, da cui sono poi evolute differenziandosi una dall'altra. Se la relazione filogenetica non è troppo lontana, due sequenze omologhe generalmente rimangono significativamente simili tra loro. Il termine di similarità ha un significato più generale, indicando una somiglianza prescindendo dalle ragioni che l'hanno determinata. L'omologia è quindi una caratteristica qualitativa, mentre la similarità è una caratteristica quantitativa che indica un livello di somiglianza sulla base di qualche criterio comparativo.

⁴Caveat: come affermato da F. Cohen nella citazione precedente, non vi è una corrispondenza biunivoca tra sequenze e strutture o tra sequenze e funzioni. Ossia, un alto grado di similarità implica usualmente una significativa similarità strutturale o funzionale, ma una similarità strutturale o funzionale non implica necessariamente una similarità tra sequenze.

⁵*Establishing the link between cancer-causing genes and a gene involved in normal growth and development was the first success story in sequence comparison. Oncogenes are genes in viruses that cause a cancer-like transformation of infected cells. Oncogene ν -sys in the simian sarcoma virus causes uncontrolled cell growth and leads to cancer in monkeys. The seemingly unrelated growth factor PDGF is a protein that simulates cell growth. When these genes were compared, significant similarity was found. This discovery confirmed a conjecture that cancer may be caused by a normal growth gene being switched on at the wrong time.*

	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	STOP		UGA	STOP		A
	UUG	Leu	[L]	UCG	Ser	[S]	UAG	STOP		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 9.1: Codice genetico.

codifica (coding regions) nelle loro corrispondenti sequenze degli aminoacidi, utilizzando il codice genetico della Tabella 9.1.⁶

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, 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;

⁶Ricordiamo 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). La codifica contenuta nella Tabella 9.1 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 è cercato in un database di proteina delle sequenze di batteri e di virus simili alle precedenti;
- 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.

9.1.2 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.⁷ Date allora, ad esempio, le due stringhe *acbcd* 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.

Le seguenti definizioni generalizzano l'esempio.

Definizione 9.1 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

⁷“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 ([35]).

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.

Definizione 9.2 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 9.3 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 .⁸

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 $S' = ac - - bcbd$ e $T' = - cadb - d -$.

Definizione 9.4 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.

9.1.3 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.

⁸An 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 ([82]).

```

for all  $i, 0 \leq i \leq n$ , do
  for all sottosequenze  $A$  di  $S$  con  $|A| = i$  do
    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.

9.1.4 Allineamento ottimale mediante la programmazione dinamica

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 9.2: Valori $V(i, j)$ ottenuti mediante la programmazione dinamica.

Esempio 9.1 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 9.2. 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 9.3, 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	c	b	c	d	b	$-$
$-$	c	$-$	a	d	b	d

a	c	b	c	d	b	$-$
$-$	c	a	$-$	d	b	d

$-$	a	c	b	c	d	b
c	a	d	b	$-$	d	$-$

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. ■

$i \backslash j$	0	1	2	3	4	5
		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 9.3: Allineamenti ottimali ottenuti mediante la programmazione dinamica.

9.1.5 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 $O(nm)$.

9.2 Problema protein folding

Proteins don't have a folding problem.
It's we humans that do.
Anonimo

Il gene è l'unità di base della ereditarietà. Composti dal DNA, i geni contengono il codice genetico, l'impronta (*genotipo*) che è utilizzata per descrivere il modo di apparire e di comportarsi di un organismo (*fenotipo*).

Come le specifiche contenute in filamento (strand) lineare di DNA vengono convertite per ottenere differenti caratteristiche quali, ad esempio, il colore della pelle, degli occhi, e dei capelli?

Il DNA in un gene è espresso mediante dapprima una trascrizione a un *messenger RNA* (mRNA) e questo messaggio è quindi traslato per formare una sequenza di aminoacidi che sono i blocchi costituenti (building blocks) delle *proteine*.

Le proteine sono allora i portatori (carriers) del messaggio contenuto nel DNA: ossia, un determinato pigmento, che corrisponde a una proteina, è responsabile per il colore della pelle; un'altra proteina è responsabile del colore degli occhi. L'emoglobina, che dà il colore a determinate cellule del sangue e funziona come un portatore di ossigeno, è pure una proteina. Diversi altri pigmenti, enzimi, ormoni, etc., sono tutte proteine. Il gene è indirettamente responsabile per il fenotipo, ma è la corrispondente proteina che fornisce in realtà le caratteristiche della conformazione fisica.

Le proteine sono quindi le unità di base della vita, è una comprensione della loro struttura e funzione è una condizione necessaria per comprendere il funzionamento della vita.

In effetti, le proteine sono necessarie per la replicazione del DNA che a sua volta le produce! Questa osservazione dà luogo a vari interessanti concetti (modelli) matematici, e in realtà il processo di *trascrizione-traslazione* è stato chiarito in maniera sufficientemente chiara.

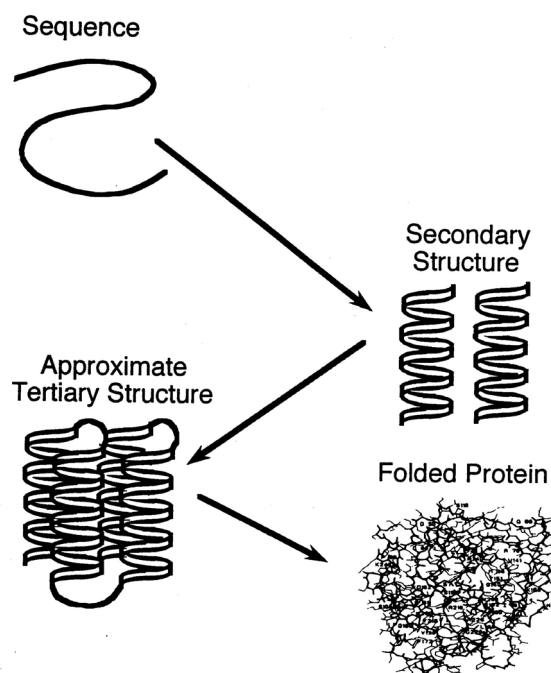


Figura 9.1: Rappresentazione schematica delle varie strutture di una proteina.

Tuttavia, quando la sequenza lineare di aminoacidi è formata a partire dal mRNA, essa, nel giro di pochi secondi o minuti, si ripiega (folds up) attraverso delicati bilanci di entalpia e entropia, deboli interazioni, incluse le forze di van der Waals, elettrostatiche e forze di legame dell'idrogeno (hydrogen-bonding) e un bilancio tra le interazioni intramolecolari della proteina e le interazioni con il solvente, per formare una *struttura a 3 dimensioni*. Solo allora diventa una *proteina funzionale* e può interagire con altre proteine mediando le funzioni dell'organismo.

In effetti, le interazioni tridimensionali tra proteine e substrati caratterizzano essenzialmente l'organismo. Senza conoscere la struttura tridimensionale delle proteine in un genoma, non è possibile comprendere appieno il fenotipo di un organismo.

Negli ultimi decenni vi è stato un intenso lavoro di ricerca per comprendere come le proteine si ripiegano in natura. Il problema relativo, noto come problema *protein folding*, rimane uno dei problemi fondamentali non risolti della biologia computazionale.

La risoluzione di tale problema avrebbe un enorme numero di implicazioni: farmaci con determinate caratteristiche potrebbero essere progettati su calcolatore anziché mediante lunghe e complesse sperimentazioni in laboratorio. Sarebbero inoltre possibili esperimenti di ingegneria genetica per migliorare la funzione di particolari proteine. La simulazione del protein folding potrebbe inoltre far avanzare la ricerca sulla modellizzazione della cellula, aiutando a comprendere il ruolo delle proteine e le funzioni nella cellula.

In particolare, la soluzione del problema dovrebbe, oltre che semplificare enormemente il compito di interpretare i dati raccolti nell'ambito del progetto Genoma Umano, comprendere il meccanismo della ereditarietà e delle malattie infettive. E' noto infatti che alcune malattie infettive (come il morbo di Alzheimer, il morbo della mucca pazza BSE e diversi tipi di cancro)

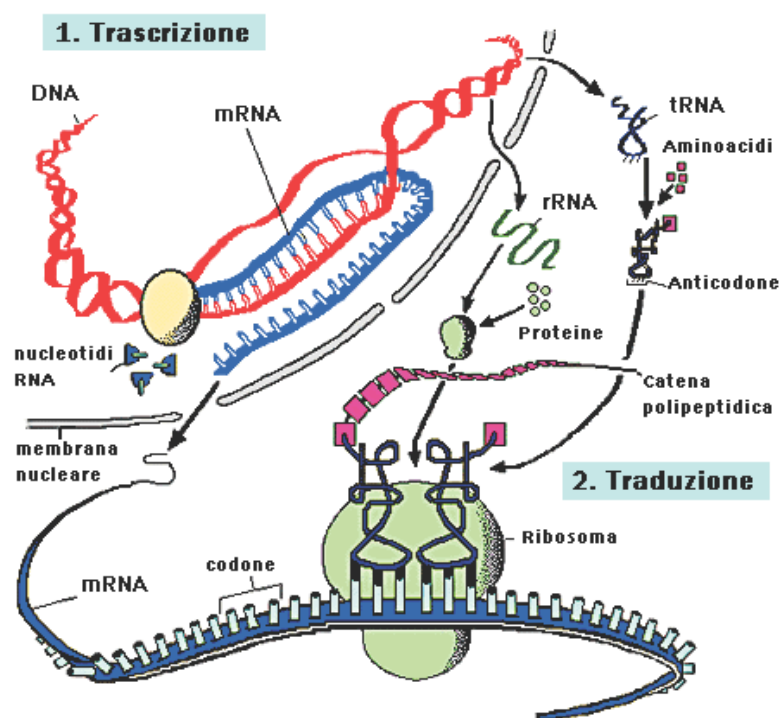


Figura 9.2: Sintesi di una proteina: trascrizione e traduzione.

risultano essere causate da un disordine nel protein folding, chiamato *misfolding*. Esse sono patologie imputabili a proteine che non si ripiegano correttamente e che perciò non svolgono la funzione per cui sono state codificate.

L'assenza o l'errata funzionalità, strettamente correlata alla forma, possono dipendere da diversi tipi di errore, come una mutazione nel gene corrispondente, o un difetto nel processo di trasporto che impedisce alla proteina di raggiungere il suo sito d'azione. Vi è anche un terzo meccanismo che inattiva le proteine: la perdita di solubilità con conseguente formazione di precipitati. Quando una proteina passa dallo stato globulare a quello fibrillare (come accade in molte malattie neurodegenerative quali l'Alzheimer, il Parkinson e le encefalopatie spongiformi da prioni) si destabilizza e si srotola parzialmente, esponendo all'esterno dello stato folded i residui idrofobici. In questo modo, la sua solubilità diminuisce, mentre aumenta la tendenza a formare aggregati polimolecolari, i quali precipitano e danneggiano cellule e tessuti. Questi aggregati, le cosiddette fibrille di amiloide, possono originarsi in proteine diverse per sequenza e funzione. Le più note sono quelle a localizzazione cerebrale, responsabili delle patologie già citate. Esiste però il sospetto che le fibrille di amiloide possano essere collegate anche a malattie come il diabete di tipo II e alcuni tipi di cancro. Usando speciali anticorpi è stato dimostrato che è possibile stabilizzare tali proteine alterate impedendo la produzione di aggregati fibrillari.

I metodi per la predizione della struttura tridimensionale delle proteine possono essere suddivisi in tre categorie principali: la modellizzazione comparativa o per omologia (*comparative*

modelling), il riconoscimento del fold (*fold recognition o threading*) e la predizione *ab initio*.

Il primo tipo di predizione si può applicare quando è possibile identificare una proteina di struttura nota (*templato*) la cui sequenza sia simile alla sequenza della proteina data. In questo caso si può utilizzare la struttura del templato, cioè lo stampo, come sistema di riferimento per costruire il modello della proteina data. In generale il modello che si ottiene è piuttosto affidabile.

Nel caso in cui non si trovino proteine con sequenza simile alla proteina di cui si vuole modellare la struttura, ci si può affidare alle tecniche di threading, in cui si cerca di identificare il fold tridimensionale più compatibile (anche in assenza di una buona similarità di sequenza) con la sequenza aminoacidica della proteina di cui si voglia modellare la struttura. I metodi di threading sono attualmente meno affidabili del modelling per omologia, ma sono una strada percorribile nei casi in cui non sia disponibile un templato nella banca dati di proteine a struttura nota.

Nei modelli *ab initio*, il ripiegamento di una proteina viene simulato con metodi computazionali basati su potenziali che simulano le vere forze di interazione tra gli atomi della proteina e con il solvente⁹

Le problematiche relative a quest'ultimo approccio riguardano la costruzione del funzionale che traduce il potenziale dell'energia e la ricerca di algoritmi idonei alla minimizzazione del funzionale. La difficoltà numerica è legata al fatto che il funzionale dipende da un numero estremamente elevato di parametri (i gradi di libertà dei vari atomi costituenti la proteina) e la possibile esistenza di numerosi punti di minimo locali.

Per una introduzione rinviamo ad esempio a [44].

Osserviamo infine che il problema della simulazione del protein folding è un aspetto particolare della modellizzazione e simulazione delle molecole (*molecular modeling and simulation*) e della chimica computazionale (*computational chemistry*). Per una introduzione a tale campo di ricerca, con particolare riguardo al carattere di interdisciplinarietà dei vari approcci, si veda ad esempio [180] e il **link** 2.

⁹Predire la struttura tridimensionale (*nativa*) di una proteina sotto la guida di un (ipotizzato) principio generale, e utilizzando *solo* la conoscenza della sequenza lineare degli aminoacidi, è chiamata una predizione *ab initio*, o primo principio. Le predizioni *ab initio* sono usualmente guidate dal principio della termodinamica che ipotizza che la struttura nativa dovrebbe avere minima energia libera.

Capitolo 10

Alcuni commenti conclusivi

Nelle varie esemplificazioni presentate si può individuare un comune filo conduttore, schematizzato nei seguenti passi, che delineano in sostanza il progredire di una ricerca scientifica:

1. Sulla base di osservazioni riguardanti un particolare fenomeno si formula una *ipotesi*.
2. Si costruisce un *modello* per spiegare l'ipotesi.
3. Si analizza *teoricamente* il modello (studio dell'esistenza, dell'unicità della soluzione, della sua sensitività rispetto ai dati, del suo comportamento qualitativo).
4. Si studiano opportuni *algoritmi numerici* per la risoluzione approssimata (in generale, mediante calcolatore) del modello.
5. Si individuano i *parametri* di interesse del modello.
6. Si pianificano opportuni *esperimenti* per *identificare* i parametri e *validare* il modello.
7. Si analizzano e si filtrano, usualmente con tecniche statistiche, i dati raccolti.
8. Si *stimano* i parametri mediante il confronto tra i dati sperimentali e i risultati ottenuti con il modello.
9. Si esamina se il modello descrive con sufficiente *adeguatezza* il fenomeno studiato. In caso affermativo, si è costruito un nuovo strumento di indagine (con conseguente avanzamento della scienza). In caso contrario, si modifica opportunamente il modello (o, più a monte, le ipotesi su cui il modello si basa), e si ripete l'intera procedura.

La costruzione di un “buon” modello è un processo, in generale, assai complesso, e profondamente interdisciplinare.

La decisione circa la validità di un modello (passo 9) è usualmente basata sull'accuratezza delle sue predizioni (rispetto ad opportuni dati sperimentali) e la conoscenza dei suoi limiti di applicabilità.¹

¹La non sufficiente conoscenza del campo di applicabilità di un modello è in generale la fonte principale di un uso improprio del modello. Come esempio illustrativo di tale situazione segnaliamo l'utilizzo di un modello

Sfortunatamente, differenti modelli possono fornire “buone” predizioni, ma offrire differenti spiegazioni.

La difficoltà ora evidenziata deriva, sostanzialmente, dal fatto che l’approccio ad un determinato problema avviene, usualmente, in maniera parziale, e in qualche modo distorta.

In maniera “scherzosa”, questo aspetto è messo in rilievo dalla seguente composizione.

The Blind Men and the Elephant

It was six men of Indostan
 To learning much inclined
 Who went to see the Elephant
 (Though all of them were blind),
 That each by observation
 Might satisfy his mind.

The First approached the Elephant
 And happening to fall
 Against his broad and sturdy side
 At once began to bawl:
 “God bless! but the Elephant
 Is very like a wall!”

The Second, feeling of the tusk,
 Cried, “Ho! what have we here
 So very round and smooth and sharp?
 To me ’tis mighty clear
 This wonder of an Elephant
 Is very like a spear!”

The Third approached the animal,
 And happening to take
 The squirming trunk within his hands,
 Thus boldly up and spake:
 “I see”, quoth he, “the Elephant

matematico per lo studio dell’erosione delle spiagge a seguito dell’innalzamento del livello del mare. Si tratta di una semplice equazione introdotta da P. Bruun (un ingegnere danese coinvolto in progetti per la conservazione delle spiagge in Florida) nel 1962, e nota comunemente come *Bruun rule*, che parte dall’ipotesi che il profilo della spiaggia mantiene la sua forma originale in quanto la sabbia rimossa dalla parte superiore del profilo viene depositata sulla parte inferiore.

L’arretramento R del profilo è legato all’innalzamento S del livello del mare dalla relazione

$$R = SL/B + h$$

ove L è la lunghezza del profilo, B l’altezza della duna di sabbia e h è la profondità della base del profilo al di là della quale viene trascurato l’effetto della sedimentazione.

Anche per la sua estrema semplicità il modello è tuttora ampiamente utilizzato nella previsione e nella conseguente pianificazione di lavori lungo le coste. Il fenomeno dell’erosione è tuttavia molto più complesso e una previsione più realistica non può prescindere dalla considerazione da molti altri fattori, quali la geometria tridimensionale della costa, la natura dei materiali e la forza della corrente marina.

Per una recente discussione dei limiti della Bruun rule rinviamo ad esempio a [161].

Is very like a snake!"

The Fourth reached out an eager hand,

And felt about the knee.

"What most this wondrous beast is like

Is mighty plain," quoth he;

"'Tis clear enough the Elephant

Is very like a tree!"

The Fifth who chanced to touch the ear,

Said: "E'en the blindest man

Can tell what this resembles most;

Deny the fact who can,

This marvel of an Elephant

Is very like a fan!"

The Sixth no sooner had begun

About the beast to grope,

Then, seizing on the swinging tail

That fell within his scope,

"I see," quoth he, "the Elephant

Is very like a rope!"

And so these men of Indostan

Disputed loud and long,

Each in his own opinion

Exceeding stiff and strong.

Though each was partly in the right

And all were in the wrong!"

John Godfrey Saxe (1816–1887)

A mathematician is a machine
for turning coffe into theorems.
Paul Erdős

Appendice A

Elementi di calcolo combinatorio

Viene chiamata *analisi combinatoria* (*combinatorics*) la branca della matematica che concerne il calcolo del numero delle differenti disposizioni di oggetti assegnati con determinate restrizioni¹. Le origini dell'analisi combinatoria risalgono al XVI secolo in relazione alla teoria dei giochi (Tartaglia, Cardano). Gli sviluppi successivi sono legati in particolare ai nomi di Pascal, Fermat, Jacob Bernoulli, Leibniz, Eulero. Il rapido sviluppo dell'analisi combinatoria negli anni recenti è connesso con il crescere dell'interesse nei problemi della *matematica finita* (*discreta*). I metodi combinatori trovano applicazione in differenti settori applicativi; oltre che nel calcolo delle probabilità, essi sono utilizzati per risolvere numerosi problemi di programmazione, quali ad esempio i problemi di trasporto e lo studio del flusso in reti di varia natura, nella codifica e decodifica nella teoria dell'informazione, nella genetica, nella chimica per lo studio tra le possibili connessioni tra i vari atomi e le molecole, nell'analisi linguistica di testi, nonché in certe aree della matematica pura, quali la teoria dei gruppi, algebre non associative, eccetera.

Per approfondire le nozioni introdotte, rinviamo ad esempio a [22], [39], [166], [181].

A.1 Principi di base nel conteggio

Proposizione A.1 (Principio dell'addizione) *Se un insieme S di oggetti è diviso in sottoinsiemi S_1, S_2, \dots, S_m , allora il numero degli oggetti in S può essere determinato mediante il calcolo del numero degli oggetti in ciascuno degli insiemi S_1, S_2, \dots, S_m e sommando.*

Nella formulazione precedente del principio è sottinteso che gli insiemi S_1, S_2, \dots, S_m in cui è suddiviso l'insieme S non si sovrappongono; in altre parole, ogni oggetto di S appartiene ad uno ed uno solo degli insiemi S_1, S_2, \dots, S_m , ossia tali insiemi costituiscono una *partizione* di S .

Una formulazione equivalente del principio di addizione può essere fatta in termini di scelte: *se un oggetto può essere scelto in p modi da un gruppo e in q modi da un gruppo separato,*

¹Il calcolo combinatorio si occupa del problema di contare in modo efficiente quanti sono gli elementi che godono di una certa proprietà, entro un insieme che di solito è infinito; tali elementi possono essere composti chimici, strutture subatomiche, complessi simpliciali soggetti a restrizioni di vario tipo, strutture algebriche finite, strutture probabilistiche di diversa natura, come campionamenti, file di attesa, permutazioni con posizioni vincolate e via dicendo. (G.C. Rota, 1973).

allora la selezione dell'oggetto da uno qualunque dei due gruppi può essere fatto in $p + q$ modi. Naturalmente, l'enunciato può essere generalizzato a un numero superiore di gruppi.

Esempio A.1 Uno studente desidera seguire o un corso di fisica o un corso di chimica, ma non entrambi. Nell'ipotesi che vi siano disponibili 4 corsi di fisica e 5 di chimica, allora lo studente può scegliere in $4 + 5 = 9$ modi.

Proposizione A.2 (Principio della moltiplicazione) *Se A è un insieme di p oggetti e B è un insieme di q oggetti, allora il numero delle coppie ordinate della forma (a, b) con a un oggetto di A e b un oggetto di B è uguale a $p \times q$.*

Il principio della moltiplicazione è già stato in effetti discusso nel Capitolo 1 in riferimento al prodotto cartesiano di insiemi. Esso può essere formulato alternativamente nel seguente modo: *se un primo oggetto può essere scelto in p modi, e qualunque sia la scelta del primo oggetto, un secondo oggetto può essere scelto in q modi, allora la scelta sia del primo oggetto che del secondo può essere fatta in $p \times q$ modi.* In maniera più generale, se vi sono k successive scelte da fare, e per ogni $1 \leq i \leq k$ la scelta i -ma può essere fatta in n_i modi diversi, allora il numero totale dei modi per effettuare tali scelte è

$$n_1 \times n_2 \times \cdots \times n_k = \prod_{i=1}^k n_i$$

In particolare, se $n_1 = n_2 = \cdots = n_k$, n^k rappresenta il numero delle *disposizioni con ripetizione* di n oggetti a k a k .

Problema A.1 *In tre differenti corse partecipano rispettivamente, dodici, cinque e otto cavalli. Si vince un premio cumulativo quando si prevedono esattamente in ogni corsa i primi tre cavalli nell'ordine esatto. Calcolare il numero delle possibili previsioni.*

SOLUZIONE. Nella prima corsa con dodici cavalli, i primi tre cavalli possono essere selezionati in $12 \times 11 \times 10 = 1320$ modi diversi; nella seconda con cinque cavalli si hanno $5 \times 4 \times 3 = 60$ modi, e infine nella terza $8 \times 7 \times 6 = 336$. Pertanto, il numero totale dei modi differenti nei quali possono essere fatte le scelte è dato da $1320 \times 60 \times 336 = 26\,611\,200$.

Problema A.2 *Calcolare il numero delle possibili successioni di n cifre decimali, nelle quali non si abbiano due cifre consecutive coincidenti.*

SOLUZIONE. La prima cifra può essere una qualunque delle possibili dieci cifre, ma dal momento che le cifre consecutive devono essere differenti, ogni cifra successiva può essere scelta esattamente in nove modi differenti. Pertanto il numero richiesto è dato da

$$10 \times 9 \times 9 \times \cdots \times 9 = 10 \times 9^{n-1}$$

Problema A.3 (Suddivisione binaria) *Si consideri un processo di suddivisione binaria (binary fission), quale, per esempio, quello alla base della moltiplicazione cellulare in organismi unicellulari (amebe, parameci, eccetera). Si vuole conoscere il numero di tali organismi dopo n generazioni, a partire da una singola cellula e nell'ipotesi che le singole cellule si dividano in maniera sincrona e non si verifichino interruzioni o disturbi dall'esterno.*

SOLUZIONE. Il processo è illustrato in Figura A.1 mediante un grafo di tipo *albero binario*. Il risultato finale della suddivisione binaria è che una singola cellula diventa due cellule. Per trovare il numero delle cellule alla fine della n -ma generazione si può applicare il principio della moltiplicazione. Nella prima generazione vi sono due possibili discendenti. Per ciascuna di queste, vi sono due possibili discendenti nella seconda generazione, e così via. Alla fine della n -ma generazione si hanno quindi $2 \times 2 \times 2 \times \cdots \times 2 = 2^n$ cellule. L'accrescimento è quindi di tipo esponenziale; ad esempio, alla decima generazione si hanno $2^{10} = 1024$ cellule². Naturalmente, per le applicazioni del modello di accrescimento ora considerato è opportuno ricordare che esso è il risultato di numerose semplificazioni, in particolare dell'ipotesi che tutti i nuovi organismi sopravvivono e che nessuno di essi muoia.

Un'altra questione importante da analizzare quando si studiano i modelli di accrescimento è il tempo necessario ad ogni organismo per duplicarsi. Se, ad esempio, un organismo si divide in due nuovi organismi ogni 100 anni, allora si hanno 1024 nuovi individui in 1000 anni; ma, se la suddivisione avviene ogni settimana, allora in 10 settimane si hanno 1024 nuovi organismi e in un anno $2^{52} \approx 4.503 \times 10^{15}$ nuovi organismi! Le amebe e i parameci fanno parte di una famiglia di protozoi nella quale vi sono membri che si duplicano 2, 3 o 6 volte al giorno.

Un modo alternativo per risolvere il problema posto si basa sull'utilizzo di una relazione di ricorrenza. Indicato con x_n il numero degli organismi alla generazione n -ma, si ha la seguente equazione alle differenze

$$x_0 = 1, \quad x_n = 2x_{n-1}, \quad n \geq 1$$

che ha appunto come soluzione la successione $x_n = 2^n$.

Più in generale, si può considerare l'equazione alle differenze $x_n = ax_{n-1}$, con $a > 0$ non necessariamente uguale a 2. Essa ha come soluzione la successione $x_n = a^n x_0$ e può essere utilizzata per descrivere l'accrescimento di una popolazione quando è previsto che gli individui possano scomparire, o solo una frazione della popolazione è fertile ($a < 1$), oppure vi possa essere una immigrazione dall'esterno ($a > 1$).

Problema A.4 (DNA, RNA) Calcolare il numero di differenti catene possibili in una catena di DNA, o di RNA, di lunghezza specificata.

SOLUZIONE. La soluzione del problema posto rappresenta una semplice, ma interessante illustrazione della regola della moltiplicazione.

Ricordiamo che una molecola di DNA (acido deossiribonucleico), l'unità di base nell'eredità genetica, consiste di due catene chimicamente legate fra loro (in forma di doppia elica) e complementari fra loro. Se la composizione di una delle catene è determinata, allora risulta completamente determinata la composizione della seconda catena. Le catene delle molecole di DNA consistono di fosfati (composti contenenti il gruppo PO_4^{3-}), zuccheri (carboidrati), e una base. La sola parte variabile della catena è la base. Vi sono quattro basi: $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (*Timina*, T), $\text{C}_4\text{H}_5\text{ON}_3$ (*Citosina*, C), $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5$ (*Adenina*, A), $\text{C}_5\text{H}_5\text{ON}_5$ (*Guanina*, G). L'unità di base costituita da un fosfato, uno zucchero e una delle quattro basi è detta *nucleotide*. Pertanto, una catena della molecola DNA è semplicemente una collezione di nucleotidi. La complementarità della catena significa che se un nucleotide contiene la base Adenina (rispettivamente, la base Guanina), allora nel nucleotide della seconda parte dell'elica vi è la base Timina (rispettivamente, la base Citosina). Pertanto, le catene della doppia elica si accoppiano in modo che A si accoppia con T, T con A, G con C, e C con G.

²La natura della crescita esponenziale è illustrata in maniera pittoresca, ma significativa, dal seguente indovinello. In uno stagno c'è una foglia di ninfea. Ogni giorno il numero delle foglie si raddoppia: due foglie il secondo giorno, quattro il terzo, e così via. Se lo stagno si ricopre interamente di foglie il trentesimo giorno, quand'è che sarà coperto per metà? Risposta, ovvia, ma in un certo senso sorprendente, il ventinovesimo giorno. Il risultato assume, ovviamente, notevole importanza in questioni di demografia, ecologia e epidemiologia.

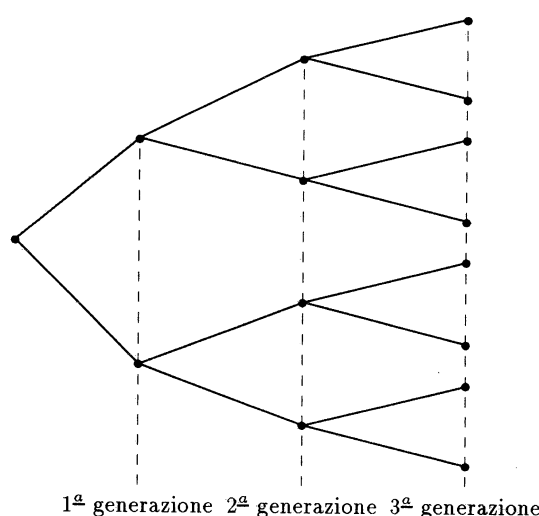


Figura A.1: Suddivisione binaria

Come già ricordato, la molecola DNA è la unità di base dell’eredità genetica e lo “stampo” per le funzioni e lo sviluppo della vita. In termini schematici, il DNA contiene le “istruzioni” che sono trasmesse a una molecola, nota come RNA (acido ribonucleico³) e la molecola RNA trasmette l’informazione su come ordinare catene di aminoacidi, note come proteine. La funzione principale della molecola RNA è quella di stimolare la formazione delle proteine, che rappresentano la parte più importante del processo della vita. I costituenti fondamentali delle proteine sono gli aminoacidi. Esistono 20 aminoacidi comuni, ognuno presente come L-stereoisomero (cfr. Tabella A.1). Differenti ordinamenti e differenti numeri di

fenilalanina	istidina	leucina	glutamina
isoleucina	asparagina	metionina	lisina
valina	acido aspartico	serina	acido glutammico
prolina	cisteina	treonina	triptofano
alanina	arginina	triosina	glicina

Tabella A.1: Gli aminoacidi che costituiscono le proteine.

aminoacidi rappresentano differenti proteine. La funzione dell’RNA è, in sostanza, quella di selezionare il numero appropriato di ogni aminoacido e di ordinarli opportunamente, per ottenere una proteina con una determinata funzione (che produca, ad esempio, determinati enzimi, eccetera). Per fare questo, l’RNA deve avere un codice unico per ogni particolare aminoacido. Vogliamo ora, per l’appunto, interessarci al modo in cui l’RNA possa creare un codice che gli permetta di distinguere i differenti aminoacidi.

Dal momento che la sola parte variabile del nucleotide è la base, e, come abbiamo ricordato, nella molecola RNA le basi possibili sono: Uracile, Guanina, Citosina e Adenina, ne segue che vi possono essere solo quattro distinti nucleotidi. Pertanto, un singolo nucleotide non può codificare tutti i 20 aminoacidi, ma soltanto, al più quattro di essi. Se consideriamo *coppie* di nucleotidi, utilizzando la

³La molecola RNA, complementare a una singola catena dell’elica del DNA, consiste di un fosfato, un zucchero e una base; le basi sono le stesse del DNA, salvo che la Tiamina è sostituita dal composto $C_4H_4N_2O_2$, noto come Uracile (U).

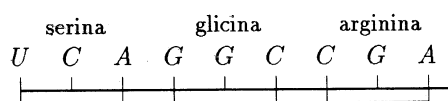
regola della moltiplicazione si ha che il numero totale di possibilità è dato da

$$\text{per due nucleotidi} = 4 \text{ per il primo nucleotide} \times 4 \text{ per il secondo nucleotide} = 16$$

Pertanto, anche due nucleotidi non sono sufficienti per codificare i 20 aminoacidi. D'altra parte, procedendo allo stesso modo, si trova che con tre nucleotidi le possibilità di differenti ordinamenti diventano

$$4 \times 4 \times 4 = 64$$

e quindi più che sufficienti per lo scopo. Una sequenza di tre nucleotidi adiacenti viene chiamata un *codone* e ogni codone rappresenta un codice specifico per ogni particolare aminoacido⁴. La Figura A.1 rappresenta un esempio di sequenza di codoni. Passiamo ora a considerare il numero delle possibili



catene di DNA, o di RNA, che si possono ottenere disponendo in maniera differente una delle quattro basi in ciascun nucleotide. Abbiamo visto in precedenza che per una catena RNA di lunghezza tre, cioè con tre nucleotidi, vi sono 64 possibili catene. Per codificare due aminoacidi in una catena RNA sono necessari sei nucleotidi. Applicando ancora la regola della moltiplicazione, si trovano in questo caso $4 \times 4 \times 4 \times 4 \times 4 \times 4 = 4^6 = 4096$ possibili differenti catene e il numero dei possibili ordinamenti di aminoacidi sono $20 \times 20 = 400$. In modo analogo, una catena lunga nove nucleotidi (per codificare tre aminoacidi) vi sono $4^9 = 262\,144$ possibili differenti catene e il numero dei possibili ordinamenti di aminoacidi sono $20 \times 20 \times 20 = 8000$.

Una tipica catena RNA è lunga tra i 300 e i 3000 nucleotidi⁵. Una catena costituita da 300 (rispettivamente, 3000) nucleotidi presenta 4^{300} possibilità (rispettivamente, 4^{3000}). Per avere un'idea dei numeri ora calcolati, osserviamo che

$$4^{300} = (4^5)^{60} > (10^3)^{60} = 10^{180}$$

È noto che il numero delle molecole in un cucchiaino di acqua è circa 10^{23} . Si vede quindi il potenziale di differenziazione di informazione che il meccanismo adottato dall'RNA permette. Un analogo conto può essere fatto per le molecole di DNA. Come esemplificazione, nel batterio *Escherichia coli* il numero di nucleotidi per cellula è dato da 4.2×10^6 e quindi il corrispondente numero possibile di catene è maggiore di $10^{2\,520\,000}$, mentre nelle cellule umane di tipo connettivo si ha

$$\text{numero di nucleotidi} \approx 2.1 \times 10^{10} \Rightarrow \text{numero possibili catene} > 10^{12\,600\,000\,000}$$

Per quanto riguarda il numero delle differenti sequenze di aminoacidi che una catena RNA può codificare, osserviamo che, ad esempio, una catena con 900 basi può codificare 300 aminoacidi, visto che un codone è costituito da tre basi. Dal momento che ogni posizione della catena di 300 aminoacidi può essere riempita con uno qualunque dei 20 aminoacidi, il numero totale di possibili catene di aminoacidi è dato da 20^{300} . Poiché $20 = 2 \times 10$ e $2^{10} > 10^3$, si ha $20^{300} > 10^{390}$. Pertanto, una catena RNA costituita da 900 basi (nucleotidi) può rappresentare più di 10^{390} differenti sequenze di aminoacidi. In modo analogo, una catena RNA di 1500 basi può codificare più di 10^{650} differenti catene.

⁴In effetti, essendo il numero dei codoni superiore a quello degli aminoacidi, si ha che la maggior parte degli aminoacidi corrispondono a più di un codone; ad esempio, la leucina corrisponde ai codoni UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG. È anche interessante ricordare che tali codoni sono probabilmente universali per tutte le specie.

⁵Ricordiamo, tuttavia, che vi sono catene RNA costituite da 75 nucleotidi e altre costituite da più di 5000 nucleotidi.

L'emoglobina è una proteina che consiste di 574 aminoacidi e richiede quindi una catena RNA di 1722 basi (nucleotidi) per essere codificata. L'emoglobina appare in due forme: emoglobina normale, nota come emoglobina *A* e l'emoglobina *S* che è presente nelle persone affette da una forma grave di anemia (anemia falciforme). La sola differenza tra i due tipi di emoglobina è la differenza di un aminoacido nella catena di 574 aminoacidi. Nell'emoglobina *S* la valina (corrispondente ai codoni GUA, o GUG) sostituisce (in una specifica posizione della catena degli aminoacidi) l'acido glutammico (corrispondente ai codoni GAA, o GAG) presente nell'emoglobina *A*. Come si vede, il cambiamento di una singola base (U sostituito da una A) può avere considerevoli conseguenze!

Problema A.5 *La definizione statistica di entropia è una misura del grado di disordine in un sistema. Più precisamente, l'entropia è calcolata mediante la seguente formula proposta da L. Boltzmann nel 1896*

$$S = k \ln W \quad (\text{A.1})$$

ove k è la costante di Boltzmann: $k = 1.381 \times 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$. La quantità W corrisponde al numero di differenti modi nei quali l'energia del sistema può essere raggiunta riarrangiando gli atomi o le molecole tra i loro stati disponibili. Ad esempio, un solido costituito da un campione di N molecole di HCl alla temperatura termodinamica (misurata in Kelvin K) $T = 0$ ha l'energia più bassa possibile quando tutte le molecole sono perfettamente ordinate. In questo caso $W = 1$, dal momento che vi è un solo modo di raggiungere un campione perfettamente ordinato e $S = 0$ (ossia, un sistema perfettamente ordinato ha entropia zero).

Calcolare l'entropia di 1.00 mol di CO a $T = 0$, nell'ipotesi che ogni molecola di CO possa assumere due differenti orientamenti che corrispondono alla medesima l'energia.

SOLUZIONE. Rinviamo per maggiori dettagli sul problema a Atkins [11], osserviamo che il campione considerato consiste di N molecole di CO con $N = 6.022 \times 10^{23}$. Dal momento che ogni molecola può trovarsi in due orientamenti diversi nel cristallo senza influenzare l'energia (CO ha un momento dipolare elettrico molto più piccolo di HCl), il numero totale di modi di raggiungere la stessa energia per N molecole è dato, per il principio della moltiplicazione, da

$$W = 2 \times 2 \times \dots = 2^N$$

L'entropia del campione considerato è allora

$$S = k \ln 2^N = Nk \ln 2 = 6.022 \times 10^{23} \times 1.381 \times 10^{-23} \text{ J K}^{-1} \times \ln 2 = 5.76 \text{ J K}^{-1}$$

Lasciamo come esercizio la verifica che l'entropia di un campione di 1.0 mol di FCIO_3 è data da 11.5 J K^{-1} , sapendo che una molecola di FCIO_3 può assumere quattro orientamenti nel solido a $T = 0$ senza modificare l'energia.

A.2 Permutazioni di insiemi

Sia r un intero positivo. Si chiama r -permutazione di un insieme S di n oggetti distinti una disposizione ordinata di r degli n elementi. Ad esempio, se $S = \{1, 2, 3\}$, allora 12, 13, 21, 31, 23, 32, sono le sei 2-permutazioni di S . Il numero delle r -permutazioni di un insieme ad n elementi sarà indicato con $P(n, r)$. Se $r > n$, allora $P(n, r) = 0$. In particolare, quando $r = n$, una n -permutazione è chiamata semplicemente una *permutazione* di S o una *permutazione di n elementi*.

Problema A.6 *Mostrare che per n e r interi positivi con $r \leq n$, si ha*

$$P(n, r) = n(n-1) \cdots (n-r+1)$$

SOLUZIONE. Nella costruzione di una r -permutazione di un insieme di n oggetti distinti, si può scegliere il primo oggetto in n modi, il secondo in $n-1$ modi, qualunque sia la scelta del primo oggetto, ..., e l'oggetto r -mo in $n-(r-1)$ modi, qualunque sia la scelta dei primi $r-1$ oggetti. Applicando il principio della moltiplicazione, si ottiene il risultato richiesto.

Chiamato $n!$ (n fattoriale) il prodotto $n(n-1) \cdots 2 \times 1$, si può scrivere

$$P(n, r) = \frac{n!}{(n-r)!}$$

Per $n \geq 0$, si definisce $P(n, 0)$ uguale a 1. In particolare, il numero delle permutazioni di n elementi è dato da

$$P_n = P(n, n) = n!$$

Ricordiamo una formula utile per il calcolo del numero fattoriale $n!$ per n grande, nota come *formula di Stirling*⁶ e per la cui dimostrazione rinviamo alla bibliografia

$$n! \sim \sqrt{2\pi} n^{n+\frac{1}{2}} e^{-n} \quad \text{per } n \rightarrow \infty$$

Ad esempio, per $n = 10$ la formula fornisce il valore 3 598 695.619 contro il valore esatto 3 628 800 e per $n = 50$ il valore 3.036×10^{64} contro 3.041×10^{64} .

Problema A.7 *Un venditore ha 20 posti di vendita situati in località distinte e che visita una dietro l'altra. Calcolare il numero dei possibili percorsi.*

SOLUZIONE. Vi sono 20 scelte per la prima località. Per la seconda località vi sono allora 19 scelte, per la terza 18, eccetera. Il numero totale N dei possibili percorsi è dato da

$$N = 20 \times 19 \times 18 \times \cdots \times 2 \times 1 = 20!$$

ossia il numero delle permutazioni P_{20} di 20 oggetti diversi.

Un problema, noto come problema del commesso viaggiatore (*Traveling Salesman Problem*), consiste nella ricerca del cammino ottimale, ad esempio quello di minima lunghezza totale. Dal momento che $N = 20! \approx 2.43 \cdot 10^{18}$, è evidente la necessità di ricercare opportuni algoritmi, alternativi a quello "brutale" delle completa enumerazione.

Le permutazioni considerate in precedenza sarebbero più propriamente da chiamare *permutazioni lineari*, nel senso che gli oggetti sono pensati disposti su una linea. Il numero delle permutazioni diminuisce quando le disposizioni degli oggetti sono pensate su un cerchio, in quanto due permutazioni circolari possono essere considerate uguali se una di esse può essere ottenuta dall'altra attraverso una rotazione. Si dimostra allora facilmente il seguente risultato.

⁶James Stirling (1692- 1770). L'approssimazione di $n!$ è contenuta nel lavoro *Methodus differentialis: sive tractatus de summatione et interpolatione serierum infinitarum*, pubblicato nel 1730. Nell'enunciato della formula di Stirling si utilizza la seguente notazione. Se $\{a_n\}$ e $\{b_n\}$ sono due successioni di numeri reali positivi, allora si scrive $a_n \sim b_n$ se e solo se $\lim_{n \rightarrow \infty} a_n b_n^{-1} = 1$, e si dice che a_n è *asintotico* a b_n . La notazione è utile nei casi in cui sia a_n che b_n tendono a zero o all'infinito per $n \rightarrow \infty$.

Proposizione A.3 *Il numero delle r -permutazioni circolari di un insieme di n oggetti distinti è dato da*

$$\frac{P(n, r)}{r} = \frac{n!}{r(n-r)!}$$

In particolare, il numero delle permutazioni circolari di n elementi è dato da $(n-1)!$.

Problema A.8 *Calcolare il numero di collane diverse che possono essere costruite con 20 grani di colore differente.*

SOLUZIONE. Tenendo presente che una collana consiste di 20 grani disposti in forma circolare, vi sono $20!/20 = 19!$ differenti disposizioni. Dal momento che una collana rimane invariata anche rispetto ad un ribaltamento, si ha che il numero richiesto è dato da $19!/2$.

A.3 Combinazioni di insiemi

Dato un intero r non negativo, una r -combinazione di un insieme S di n oggetti distinti è una scelta non ordinata di r tra gli n oggetti di S . Se, ad esempio, $S = \{1, 2, 3, 4\}$, allora $\{1, 2, 3\}$, $\{1, 2, 4\}$, $\{1, 3, 4\}$, $\{2, 3, 4\}$ sono le quattro 3-combinazioni di S . Si indica con $C(n, r)$ o $\binom{n}{r}$ il numero delle r -combinazioni di un insieme a n elementi. Allora se $r > n$, $C(n, r) = 0$. Inoltre, se $n = 0$ e r è un intero positivo, allora $C(0, r) = 0$, mentre per convenzione si pone $C(0, 0) = \binom{0}{0} = 1$.

Problema A.9 *Mostrare che per $r \leq n$ si ha $P(n, r) = r! C(n, r)$, e quindi*

$$C(n, r) = \binom{n}{r} = \frac{n!}{r!(n-r)!} \quad (\text{A.2})$$

SOLUZIONE. Dato un insieme S ad n elementi, una r -combinazione di S può essere ordinata in $P(r, r) = r!$ modi. Dal momento che ogni r -permutazione di S può essere ottenuta unicamente mediante un ordinamento di una r -combinazione, si ha, come richiesto, $P(n, r) = r! C(n, r)$.

Dal risultato (A.2) si ha immediatamente la seguente proprietà,

$$\text{per } r \leq n \quad C(n, r) = C(n, n-r)$$

I numeri $C(n, r)$, detti *coefficienti binomiali*, godono di numerose e interessanti proprietà, di cui ricorderemo ora le principali.

Proposizione A.4 (Formula di Tartaglia-Pascal) *Per n e k interi, con $1 \leq k \leq n-1$, si ha*

$$\binom{n}{k} = \binom{n-1}{k} + \binom{n-1}{k-1} \quad (\text{A.3})$$

La Tabella A.2, detta *triangolo di Pascal*⁷, o di Tartaglia, è costruita mediante la formula (A.3).

⁷B. Pascal, *Traité du triangle arithmétique* (1653). In realtà, i numeri binomiali come coefficienti di $(a+b)^n$ appaiono in lavori di matematica cinesi intorno al 1100. Un triangolo che fornisce i coefficienti fino alla potenza ottava è dato da Chu Shih-chieh in un libro intorno al 1303 (cfr. Figura A.3). La prima comparsa del triangolo di Pascal nell'Occidente sembra essere dovuta a Tartaglia (*General Trattato di Numeri et Misure*, Vinegia, 1556). Successivamente appare anche in un lavoro di Cardano (*Opus Novum de Proportionibus Numerorum*, Basilea, 1570).

n	$\binom{n}{0}$	$\binom{n}{1}$	$\binom{n}{2}$	$\binom{n}{3}$	$\binom{n}{4}$	$\binom{n}{5}$	$\binom{n}{6}$	$\binom{n}{7}$	$\binom{n}{8}$	\dots
0	1									
1	1	1								
2	1	2	1							
3	1	3	3	1						
4	1	4	6	4	1					
5	1	5	10	10	5	1				
6	1	6	15	20	15	6	1			
7	1	7	21	35	35	21	7	1		
8	1	8	28	56	70	56	28	8	1	
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\ddots

Tabella A.2: Triangolo di Pascal-Tartaglia.

I numeri nella colonna corrispondente ai coefficienti binomiali $\binom{n}{2}$ sono chiamati *numeri triangolari*, in quanto corrispondono ai numeri dei punti in una matrice triangolare, come illustrato nella Figura A.2. Analogamente, i numeri nella colonna corrispondente ai coefficienti

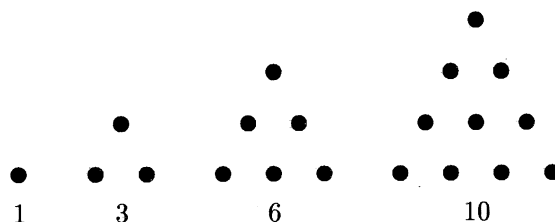


Figura A.2: Numeri triangolari.

binomiali $\binom{n}{3}$ sono chiamati *numeri tetraedrali*, in quanto corrispondono al numero di punti in una matrice tetraedrale.

Proposizione A.5 (Sviluppo binomiale) *Sia n un intero positivo. Allora per ogni numero reale x e y si ha*

$$\begin{aligned}
 (x+y)^n &= y^n + \binom{n}{1}xy^{n-1} + \binom{n}{2}x^2y^{n-2} + \dots + \binom{n}{n-1}x^{n-1}y + x^n \\
 &= \sum_{k=0}^n \binom{n}{k}x^ky^{n-k} = \sum_{k=0}^n \binom{n}{n-k}x^ky^{n-k} \\
 &= \sum_{k=0}^n \binom{n}{k}x^{n-k}y^k = \sum_{k=0}^n \binom{n}{n-k}x^{n-k}y^k
 \end{aligned}$$

Problema A.10 *Dimostrare che per n intero positivo si ha*

$$\sum_{k=0}^n \binom{n}{k}^2 = \binom{2n}{n} \quad (\text{A.4})$$

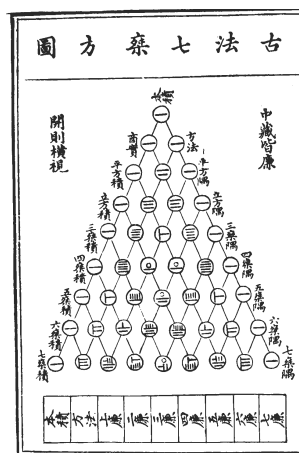


Figura A.3: Numeri triangolari di Chu Shih-chieh.

SOLUZIONE. L'identità (A.4) può essere dimostrata con un ragionamento di carattere combinatorio. A tale scopo, sia S un insieme di $2n$ oggetti distinti. Allora il secondo membro di (A.4) conta il numero delle n -combinazioni di S . Ora partizioniamo S in due sottoinsiemi A e B di n elementi. Ogni n -combinazione di S è l'unione di una k -combinazione di A e una $(n-k)$ -combinazione di B per un valore opportuno di $k = 0, 1, \dots, n$. Allora, dal teorema della moltiplicazione il numero delle n -combinazioni di S che sono unioni di una k -combinazione di A e di una $(n-k)$ -combinazione di B è

$$\binom{n}{k} \binom{n}{n-k} = \binom{n}{k}^2$$

Per ottenere il risultato richiesto basta quindi applicare il principio dell'addizione.

Problema A.11 Dimostrare che per ogni intero positivo r il prodotto di r interi consecutivi è divisibile per $r!$.

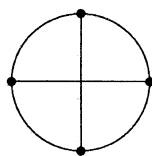
SOLUZIONE. Indicato con k un generico intero positivo, si tratta di dimostrare che la seguente frazione

$$\frac{k(k+1)(k+2) \cdots (k+r-1)}{r!}$$

è un numero intero. In effetti, basta osservare che tale numero corrisponde al coefficiente binomiale $C(k+r-1, r)$, che fornisce il numero delle combinazioni di $k+r-1$ oggetti a gruppi di r , e quindi è necessariamente un numero intero.

Problema A.12 Dati n punti distinti su una circonferenza, trovare il massimo numero di punti di intersezione delle linee che congiungono tali punti e che sono all'interno del cerchio.

SOLUZIONE. Come mostrato nella figura ogni insieme di quattro punti sulla circonferenza del cerchio dà origine a una coppia di linee che si incontrano nell'interno del cerchio, e ogni punto di intersezione all'interno del cerchio ha origine in questo modo. Pertanto, il numero massimo di punti di intersezione che possono essere ottenuti è il numero di modi in cui si possono scegliere quattro punti dagli n punti dati sulla circonferenza, ossia $C(n, 4) = \binom{n}{4}$.



Problema A.13 In una successione di numeri naturali si dice che vi è una inversione se il numero più grande precede il numero più piccolo. Calcolare il numero delle inversioni n_I nell'insieme di tutte le permutazioni dei numeri $1, 2, \dots, n$.

SOLUZIONE. Se due numeri n_1 e n_2 formano una inversione, allora mediante il loro scambio si ottiene una permutazione nella quale tali numeri non creano più una inversione. Il numero delle permutazioni è $n!$, mentre il numero dei modi di scegliere 2 degli n interi assegnati è $\binom{n}{2}$, e vi è un numero uguale di inversioni e di non inversioni. Ne segue che il numero di inversioni richiesto è

$$n_I = n! \frac{\binom{n}{2}}{2}$$

Problema A.14 Siano k_1, k_2, \dots, k_r interi non negativi tali che $\sum_{j=1}^r k_j = n$. Calcolare il numero dei modi nei quali una popolazione di n oggetti può essere partizionata in r sottopopolazioni tali che la prima contenga k_1 elementi, la seconda k_2 elementi, eccetera.

SOLUZIONE. Si scelgono k_1 elementi da n in $\binom{n}{k_1}$ modi; tra i rimanenti $n - k_1$ elementi si scelgono k_2 elementi in $\binom{n-k_1}{k_2}$ modi, eccetera. Indicando con $\binom{n}{k_1}, \dots, k_r$ il numero richiesto, si ha

$$\binom{n}{k_1, k_2, \dots, k_r} = \binom{n}{k_1} \binom{n-k_1}{k_2} \binom{n-k_1-k_2}{k_3} \dots \binom{n-k_1-\dots-k_{r-2}}{k_{r-1}} = \frac{n!}{k_1! k_2! \dots k_r!}$$

Ad esempio, una classe di 12 studenti può essere divisa in quattro gruppi A, B, C e D, formati rispettivamente da 2, 2, 5 e 3 studenti, nel seguente numero di modi

$$\binom{12}{2, 2, 5, 3} = \frac{12!}{2! 2! 5! 3!} = 166\,320$$

Il numero richiesto può essere anche interpretato come il numero delle permutazioni di n oggetti di cui k_1 indistinguibili tra loro, k_2 indistinguibili tra loro, eccetera. Ad esempio, il numero delle diverse permutazioni delle 5 lettere della parola MASSA è dato da $\frac{5!}{2! 2!} = 30$.

I numeri $\binom{n}{k_1, \dots, k_r}$ sono anche chiamati coefficienti *multinomiali*, poiché essi appaiono come coefficienti nello sviluppo

$$(a_1 + a_2 + \dots + a_r)^n = \sum_{\substack{k_1, \dots, k_r \\ k_1 + \dots + k_r = n}} \binom{n}{k_1, \dots, k_r} a_1^{k_1} a_2^{k_2} \dots a_r^{k_r}$$

Problema A.15 Trovare il numero delle permutazioni della parola aabccddeeee che hanno due a consecutivi.

SOLUZIONE. Trattando *aa* come un blocco unico, il numero richiesto corrisponde al numero delle permutazioni di 10 oggetti di cui 3 (c) e 4 (e) coincidenti; esso è dato quindi da $\frac{10!}{3! 4!} = 25200$.

Problema A.16 Calcolare il numero dei modi con i quali si possono distribuire $3n$ differenti oggetti tra tre individui diversi, in modo che ogni individuo abbia n oggetti.

SOLUZIONE. Si ordinano i $3n$ oggetti e si danno i primi n oggetti al primo individuo, i successivi n al secondo individuo e i rimanenti al terzo individuo. Dal momento che l'ordine non è essenziale, il numero dei modi è dato da $(3n)!/(n!)^3 = C(3n, n) C(2n, n)$.

A.4 Principio dei cassetti

Tra 13 persone ve ne sono almeno due che compiono gli anni nello stesso mese. Tale risultato è una semplice applicazione di un principio elementare, ma importante nel calcolo combinatorio, noto come *principio dei cassetti*, o *pigeonhole principle*, o anche *Dirichlet drawer principle*, *shoebox principle*.

Proposizione A.6 (Principio dei cassetti) *Se $n+1$ oggetti sono posti in n caselle, allora almeno una casella contiene due o più oggetti.*

La dimostrazione è per assurdo. Se ciascuna delle n caselle contenesse al più uno degli oggetti, allora il numero totale degli oggetti dovrebbe essere al più n , e questo è impossibile visto che gli oggetti assegnati sono $n+1$. Più in generale, si ha che se m oggetti sono posti in n caselle, allora vi è almeno una casella contenente un numero di oggetti $\geq \lceil m/n \rceil$ e una casella con $\leq \lfloor m/n \rfloor$.

Osserviamo che il principio dei cassetti assicura semplicemente l'esistenza di una casella che contiene due o più oggetti, ma non fornisce alcuna indicazione su come individuare tale casella e quali siano gli oggetti che sono nella stessa casella; è, come si dice, un principio "esistenziale". Tuttavia, come illustrato dai problemi successivi, ha interessanti e sorprendenti applicazioni.

Problema A.17 *Dati m interi a_1, a_2, \dots, a_m , dimostrare che esistono due interi k e l con $0 \leq k < l \leq m$ tali che l'intero $a_{k+1} + a_{k+2} + \dots + a_l$ è divisibile per m , ossia che esistono dei termini consecutivi nella successione a_1, a_2, \dots, a_m la cui somma è divisibile per m .*

SOLUZIONE. Consideriamo le m somme $a_1, a_1 + a_2, a_1 + a_2 + a_3, \dots, a_1 + a_2 + \dots + a_m$. Se una di tali somme è divisibile per m , allora la dimostrazione è conclusa. In caso contrario, si può supporre che ciascuna di tali somme abbia nella divisione per m un resto non nullo, e quindi uguale a uno dei numeri $1, 2, \dots, m-1$. Dal momento che vi sono m somme e solo $m-1$ valori possibili per i resti, dal principio dei cassetti si ha che due delle somme precedenti devono avere lo stesso resto quando divise per m . Pertanto esistono due interi k' e l' con $1 \leq k' < l'$ tali che $a_1 + a_2 + \dots + a_{k'}$ e $a_1 + a_2 + \dots + a_{l'}$ hanno lo stesso resto r nella divisione per m , ossia

$$a_1 + a_2 + \dots + a_{k'} = bm + r, \quad a_1 + a_2 + \dots + a_{l'} = cm + r$$

Per sottrazione, si ha $a_{k'+1} + \dots + a_{l'} = (c-b)m$ e quindi la proprietà richiesta.

Problema A.18 *Dimostrare che in un gruppo qualsiasi di persone ve ne sono almeno due che hanno lo stesso numero di amici, nel gruppo stesso.*

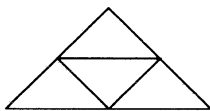
SOLUZIONE. Per ogni individuo I del gruppo, costituito da m persone, sia $n(I)$ il numero degli amici di I nel gruppo. Allora, escludendo che I si consideri amico di se stesso, $n(I)$ può assumere gli m valori $0, 1, \dots, m-1$. Osserviamo tuttavia che, per un gruppo fissato, $n(I)$ non può assumere, al variare di I , sia il valore 0 che $m-1$. Infatti, se esistesse una persona con $m-1$ amici, ogni altra avrebbe almeno un amico, e d'altra parte se esistesse una persona con zero amici, non si potrebbero avere persone con $m-1$ amici. Applicando allora il principio dei cassetti (ove le m persone sono gli oggetti da sistemare e i cassetti sono gli $m-1$ valori possibili di $n(I)$), si vede che almeno due persone vanno nello stesso cassetto, ossia hanno lo stesso numero di amici.

Problema A.19 *Dai numeri interi $1, 2, \dots, 200$ vengono estratti 101 numeri. Mostrare che tra gli interi scelti ve ne sono due tali che uno di essi è divisibile per l'altro.*

SOLUZIONE. Ogni intero può essere ovviamente scritto nella forma $2^k \times a$, con $k \geq 0$ e a intero dispari. In particolare, per un intero compreso tra 1 e 200 il numero a è uno dei 100 numeri $1, 3, 5, \dots, 199$. Allora tra i 101 numeri scelti, due hanno lo stesso divisore a e quindi possono essere scritti nella forma $2^r \times a$ e $2^s \times a$. Supponendo, ad esempio, $r \leq s$, il secondo è divisibile per il primo.

Problema A.20 *Dimostrare che tra 5 punti scelti all'interno di un triangolo equilatero con lato di lunghezza 1, ve ne sono due la cui distanza è al più $\frac{1}{2}$.*

SOLUZIONE. Si considera una suddivisione del triangolo equilatero in 4 triangoli equilateri di lato $\frac{1}{2}$. Per il principio dei cassetti almeno due dei 5 punti devono appartenere alla stessa parte della suddivisione, e l'asserto segue dal fatto che il diametro (massima distanza di due punti generici) di ciascuna parte è $\frac{1}{2}$.



In modo analogo si dimostra, ad esempio, che tra 5 punti scelti a caso in un quadrato di lato 2, ve ne sono due la cui distanza è al più $\sqrt{2}$ e che tra 10 punti scelti all'interno di un triangolo equilatero di lato 1, ve ne sono due distanti tra loro al più $\frac{1}{3}$.

Il principio dei cassetti può essere generalizzato nella seguente forma.

Proposizione A.7 (Principio dei cassetti generalizzato) *Siano q_1, q_2, \dots, q_n degli interi positivi. Se $q_1 + q_2 + \dots + q_n - n + 1$ oggetti sono posti in n caselle, allora o la prima casella contiene almeno q_1 oggetti, oppure la seconda casella contiene almeno q_2 oggetti, ..., o la casella n -ma contiene almeno q_n oggetti.*

Si vede facilmente che per $q_1 = q_2 = \dots = q_n = 2$ si ottiene il caso particolare considerato in precedenza. Più in generale, quando i numeri sono tutti uguali a un intero r , il principio assume la seguente forma.

Proposizione A.8 *Se $n(r - 1) + 1$ oggetti sono posti in n caselle, allora almeno una delle caselle contiene r , o più, oggetti.*

In questo caso si ha la seguente formulazione alternativa.

Proposizione A.9 *Se n interi m_1, m_2, \dots, m_n hanno una media $(m_1 + m_2 + \dots + m_n)/n$ maggiore di $r - 1$, allora almeno uno degli interi m_1, m_2, \dots, m_n è maggiore o uguale a r .*

Per vedere la connessione tra le due formulazioni, poniamo $n(r - 1) + 1$ oggetti in n caselle e sia m_i il numero di oggetti nella casella i -ma. Allora la media dei numeri m_1, m_2, \dots, m_n è data da

$$\frac{m_1 + m_2 + \dots + m_n}{n} = \frac{n(r - 1) + 1}{n} = (r - 1) + \frac{1}{n} > r - 1$$

Dal momento che questa media è maggiore di $r - 1$, uno degli interi m_i è almeno r . In altre parole, una delle caselle contiene almeno r oggetti.

A.5 Cicli di una permutazione

Posto per brevità $I_n = \{1, 2, \dots, n\}$, indichiamo con S_n l'insieme delle permutazioni di I_n . Per rappresentare una permutazione α di S_n si utilizza usualmente un grafo orientato (digrafo), o un diagramma cartesiano. In Figura A.4 tali rappresentazioni sono esemplificate in corrispondenza alla permutazione

$$\begin{pmatrix} 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 & 7 \\ 2 & 5 & 1 & 7 & 3 & 6 & 4 \end{pmatrix}$$

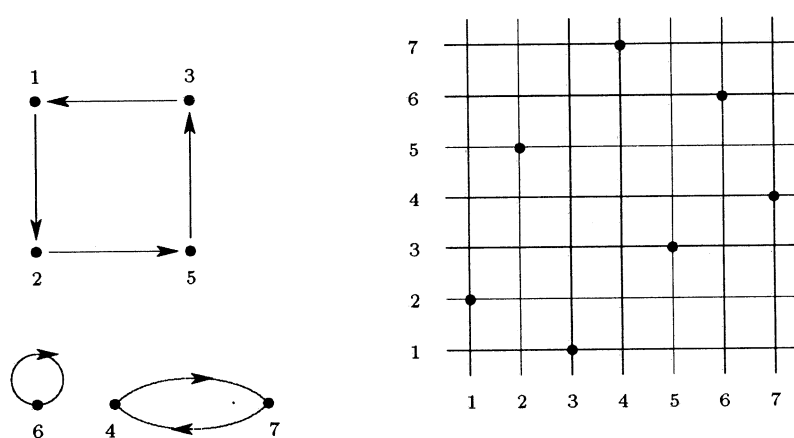


Figura A.4: Rappresentazione mediante un grafo orientato e rispettivamente mediante un diagramma cartesiano di una permutazione dei numeri naturali $\{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7\}$.

Dalla rappresentazione come diagramma cartesiano si vede la possibilità di associare ad una permutazione $\alpha \in S_n$ una matrice $[b_{i,j}]$, con $b_{i,j} = 1$ se $j = \alpha(i)$ e zero in caso contrario (*matrice di permutazione*).

Date due permutazioni $\alpha, \beta \in S_n$, si definisce *prodotto* di $\alpha\beta$ la permutazione tale che $\alpha\beta(i) = \alpha(\beta(i))$ per ogni $i \in I_n$. Ad esempio

$$\begin{pmatrix} 1 & 2 & 3 & 4 & 5 \\ 1 & 3 & 2 & 5 & 4 \end{pmatrix}_{\alpha} \begin{pmatrix} 1 & 2 & 3 & 4 & 5 \\ 2 & 5 & 1 & 4 & 3 \end{pmatrix}_{\beta} = \begin{pmatrix} 1 & 2 & 3 & 4 & 5 \\ 3 & 4 & 1 & 5 & 2 \end{pmatrix}_{\alpha\beta}$$

Sottolineiamo che l'operazione di moltiplicazione tra permutazioni non è in generale commutativa. L'insieme S_n è, rispetto all'operazione di moltiplicazione, un *gruppo* (detto *simmetrico*), in quanto sono soddisfatte le seguenti proprietà:

1. l'operazione è *associativa*: $(\alpha\beta)\gamma = \alpha(\beta\gamma)$,
2. esiste l'elemento *identità* ϵ tale che $\alpha\epsilon = \epsilon\alpha = \alpha$ per ogni $\alpha \in S_n$,

$$\epsilon = \begin{pmatrix} 1 & 2 & \dots & n \\ 1 & 2 & \dots & n \end{pmatrix}$$

3. esiste l'*inversa* α^{-1} per $\alpha \in S_n$ tale che $\alpha\alpha^{-1} = \alpha^{-1}\alpha = \epsilon$

$$\begin{pmatrix} 1 & 2 & \cdots & n \\ \alpha_1 & \alpha_2 & \cdots & \alpha_n \end{pmatrix}^{-1} = \begin{pmatrix} \alpha_1 & \alpha_2 & \cdots & \alpha_n \\ 1 & 2 & \cdots & n \end{pmatrix}$$

Si dimostra facilmente che se k è il più piccolo intero positivo tale che $\alpha^k = \epsilon$, allora l'insieme

$$\{\epsilon, \alpha, \alpha^2, \dots, \alpha^{k-1}\}$$

è un gruppo, detto *ciclico* (o generato da α).

Se x_1, x_2, \dots, x_k sono elementi distinti di I_n , il *ciclo* $\gamma = (x_1, x_2, \dots, x_k)$ è la permutazione γ tale che $\gamma(x_1) = x_2, \gamma(x_2) = x_3, \dots, \gamma(x_{k-1}) = x_k, \gamma(x_k) = x_1$ e $\gamma(x) = x$ per $x \neq x_i$. Il numero k è la *lunghezza* del ciclo. Si può mostrare facilmente che vi sono $P(n, k)/k$ cicli di lunghezza k . In particolare, si chiama *permutazione circolare* un ciclo di lunghezza n ; pertanto vi sono $P(n, n)/n = (n-1)!$ permutazioni circolari. Ricordiamo anche che una permutazione può essere sempre scritta come prodotto di cicli disgiunti (come esemplificazione, per la permutazione rappresentata in Figura A.4 si ha $(1253)(6)(47)$).

Problema A.21 (Un problema di enumerazione in chimica) *Si consideri la classe delle molecole organiche della forma indicata in Figura A.5 ove C è un atomo di carbonio e * indica uno*

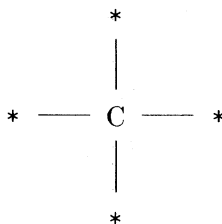


Figura A.5: Illustrazione del Problema A.21.

qualsiasi dei componenti CH_3 (*metile*), C_2H_5 (*etile*), H (*idrogeno*), Cl (*cloro*). Come esemplificazione, si hanno le molecole indicate in Figura A.6.

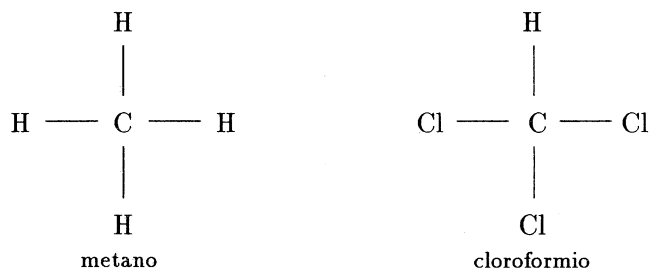


Figura A.6: Esempi di molecole organiche.

Ciascuna molecola può essere rappresentata come un tetraedro regolare con l'atomo di carbonio nel centro e i componenti nei vertici. Calcolare il numero delle differenti molecole di tale forma.

SOLUZIONE. Se D è l'insieme dei vertici del tetraedro e $C = \{\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{H}, \text{Cl}\}$, il problema consiste nel contare le funzioni da D in C e le loro classi di equivalenza, tenendo presente che due funzioni sono equivalenti quando esiste una rotazione del tetraedro che muta una funzione nell'altra. Se si considera il tetraedro con i vertici come nella Figura A.7, allora le molecole

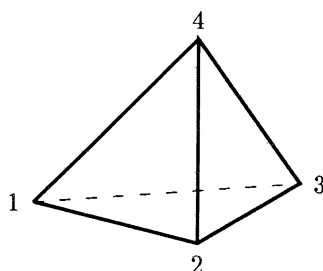


Figura A.7:

$$f = \begin{pmatrix} 1 & 2 & 3 & 4 \\ \text{Cl} & \text{C}_2\text{H}_5 & \text{Cl} & \text{CH}_3 \end{pmatrix}, \quad g = \begin{pmatrix} 1 & 2 & 3 & 4 \\ \text{Cl} & \text{Cl} & \text{C}_2\text{H}_5 & \text{CH}_3 \end{pmatrix}$$

sono equivalenti in quanto esiste la permutazione $\begin{pmatrix} 1 & 2 & 3 & 4 \\ 2 & 3 & 1 & 4 \end{pmatrix}$ che muta la molecola g in f . Le permutazioni che rendono equivalenti le molecole formano un gruppo G e sono

1. la permutazione identità ϵ ,
2. le 8 rotazioni di 120° intorno alle rette che uniscono un vertice con il centro della faccia opposta,
3. le 3 rotazioni di 180° intorno alle rette che uniscono i punti medi di spigoli opposti.

Si chiama *modello* un insieme di funzioni da D in C che risultano equivalenti rispetto al gruppo G . Nel caso specifico ogni modello corrisponde a una molecola. Si può dimostrare, utilizzando un teorema generale sulla enumerazione dei modelli di funzione rispetto ad un gruppo⁸, che il numero delle possibili molecole è dato da 36; si può inoltre vedere che vi sono 15 molecole senza atomi di idrogeno, 11 molecole con 1 atomo di idrogeno, 6 con 2 atomi di idrogeno, 3 con 3 atomi di idrogeno e una sola con 4 atomi di idrogeno.

A.6 Quadrati latini

Un *quadrato latino d'ordine n* è una matrice quadrata d'ordine n nella quale ogni riga o colonna è una permutazione dei numeri $0, 1, 2, \dots, n-1$. In ogni riga e in ogni colonna ognuno degli elementi compare soltanto una volta. Sono esempi di quadrati latini le seguenti matrici

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \quad \begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 \\ 1 & 2 & 0 \\ 2 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad \begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 & 3 \\ 1 & 2 & 3 & 0 \\ 2 & 3 & 0 & 1 \\ 3 & 0 & 1 & 2 \end{bmatrix}$$

⁸Tale teorema, che risolve il problema del conteggio in presenza di gruppi di permutazioni (gruppi di simmetria), è stato dimostrato indipendentemente da Redfield (1927) e Polya (1937).

Un modo semplice per costruire un quadrato latino di ordine n , con n intero qualunque, consiste nello scrivere gli interi $0, 1, 2, \dots, n-1$ nella prima riga; nella seconda riga si scrive $n-1, 1, \dots, n-2$, nella terza $n-2, n-1, 1, \dots, n-3$ e così via.

Dati due quadrati latini dello stesso ordine n : $Q = [q_{ij}]$ e $Q' = [q'_{ij}]$ si dice che essi sono *ortogonali* se le n^2 coppie (q_{ij}, q'_{ij}) sono tutte distinte.

Il prodotto tra quadrati latini dello stesso ordine è illustrato dal seguente esempio

$$A = \begin{bmatrix} a & b & c \\ c & a & b \\ b & c & a \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} c & b & a \\ b & a & c \\ a & c & b \end{bmatrix} \Rightarrow C = A \cdot B = \begin{bmatrix} (a, c) & (b, b) & (c, a) \\ (c, b) & (a, a) & (b, c) \\ (b, a) & (c, c) & (a, b) \end{bmatrix} \quad (\text{A.5})$$

Definizione A.1 *Dati due quadrati latini dello stesso ordine n : $Q = [q_{ij}]$ e $Q' = [q'_{ij}]$ ortogonali, si chiama quadrato greco-latino⁹ d'ordine n costruito a partire da Q e Q' il prodotto $Q \cdot Q'$.*

Ad esempio, il quadrato C definito in (A.5) è un quadrato greco-latino di ordine 3.

La nozione di quadrato latino e greco-latino ha interesse in diverse questioni, in particolare nel calcolo combinatorio e nello studio delle geometrie finite (i piani affini di ordine n , *sistemi di Steiner*). Rinviano alla bibliografia specializzata per approfondire opportunamente il legame fra i due argomenti, ci limiteremo ad illustrare il seguente classico problema di carattere combinatorio, dal quale in pratica ha tratto origine la teoria.

Problema A.22 (Problema dei 36 ufficiali) *Sono dati 36 ufficiali di 6 reggimenti diversi e in ogni reggimento vi sono 6 gradi diversi (ad esempio, sottotenente, tenente, capitano, eccetera). Si tratta di formare con questi 36 ufficiali un plotone quadrato, 6 per 6, in modo che in ogni riga e in ogni colonna non si trovino mai due ufficiali dello stesso ordine e dello stesso reggimento.*

SOLUZIONE. Il problema posto equivale al problema di costruire un quadrato greco-latino di ordine 6. Nel 1780 Eulero congetturò l'impossibilità della soluzione di tale problema¹⁰. Nel 1900, 120 anni dopo la congettura di Eulero, Gaston Terry dimostrava in effetti (per enumerazione esaustiva) che non esistono quadrati greco-latini d'ordine 6. Nel 1943 Henry Mann dimostrava che il problema era possibile per ogni intero che non fosse il doppio di un numero dispari. Infine, nel 1960 Bose, Shirkhande e Parker dimostravano che il problema degli n^2 ufficiali è impossibile solo per $n = 6$.

Problema A.23 (Progettazione di esperimenti, experiments design) *Si supponga di volere verificare (testare) gli effetti di quantità diverse di acqua e di vari tipi di fertilizzante in corrispondenza ad una particolare coltivazione. Più precisamente, supponendo di avere n quantità di acqua e n tipi di fertilizzante da testare, progettare una serie di esperimenti in maniera da minimizzare l'influenza della fertilità del terreno.*

⁹L'origine dei nomi di quadrati latini e quadrati greco-latini deriva dal fatto che nelle prime pubblicazioni sull'argomento al posto dei numeri comparivano, nei quadrati latini, lettere latine, mentre per scrivere il prodotto di due quadrati latini si usavano lettere latine per il primo e lettere greche per il secondo.

¹⁰*Cette question roulait sur une assemblée de 36 officiers de six différents grades et tirés de six régiments différents qu'il s'agissait de ranger dans un carré de manière que sur chaque ligne tant horizontal que verticale, il se trouvait 6 officiers tant de grades que de régiments différents. Or, après toutes les peines qu'on s'est données pour résoudre ce problème, on a été obligé de reconnaître qu'un tel arrangement est absolument impossible, quoi qu'on ne puisse pas en donner une démonstration rigoureuse.* L. Euler, *Le problème des 36 officiers*, Rend. Soc. Sc. Flessinga, vol. IX, 1782.

SOLUZIONE. Avendo a disposizione n^2 differenti combinazioni di quantità di acqua e di fertilizzanti, si può pensare di suddividere una porzione rettangolare del terreno in n^2 parti. Nell'ipotesi che la fertilità del suolo sia supposta non costante su tutto il terreno, per minimizzare l'influenza di tale fertilità è importante che un certo tipo di fertilizzante, come pure una determinata quantità di acqua, compaia una ed una sola volta in ogni riga e in ogni colonna. Il problema è allora ricondotto alla costruzione di una coppia di quadrati latini ortogonali, come illustrato in Figura A.8 per $n = 3$.

3	2	1
2	1	3
1	3	2

tipi
di fertilizzanti

2	3	1
1	2	3
3	1	2

quantità
di acqua

3,2	2,3	1,1
2,1	1,2	3,3
1,3	3,1	2,2

combinazioni
di fertilizzante-acqua

Figura A.8: Illustrazione del Problema A.23.

Ai quadrati latini è legata la nozione di *quadrato magico*. Ricordiamo che una matrice quadrata di interi è detta un quadrato magico se la somma delle righe e delle colonne è una costante¹¹.

A partire da due quadrati latini ortogonali d'ordine n : $Q = [q_{ij}]$ e $Q' = [q'_{ij}]$ si può costruire il quadrato magico d'ordine n : $M = [m_{ij}]$ dalla relazione

$$m_{ij} = n(q_{ij} - 1) + q'_{ij}$$

Ad esempio

$$Q = \begin{bmatrix} 1 & 2 & 3 \\ 3 & 1 & 2 \\ 2 & 3 & 1 \end{bmatrix}, \quad Q' = \begin{bmatrix} 3 & 2 & 1 \\ 2 & 1 & 3 \\ 1 & 3 & 2 \end{bmatrix} \Rightarrow M = \begin{bmatrix} 3 & 4 & 5 \\ 6 & 1 & 5 \\ 3 & 7 & 2 \end{bmatrix}$$

In generale, invece, non è noto un procedimento per costruire quadrati latini a partire da un quadrato magico.

A.7 Principio di inclusione-esclusione

Incominciamo con un semplice esempio, che illustra l'opportunità di procedere in maniera indiretta nel calcolo del numero degli elementi di taluni insiemi.

Esempio A.2 Supponiamo di volere contare il numero delle permutazioni $i_1 i_2 \dots i_n$ dell'insieme $\{1, 2, \dots, n\}$ nelle quali 1 non sia nella prima posizione (ossia, $i_1 \neq 1$).

¹¹Esistono varianti alla definizione di quadrato magico; ad esempio, una matrice di ordine n degli interi $1, 2, \dots, n^2$ è considerata un quadrato magico quando la somma è costante sia rispetto alle righe e alle colonne che alle due diagonal principali. La somma magica $\mu_n = n(n^2 + 1)/2$ coincide con la norma 2 della matrice. Nel medioevo i quadrati magici erano circondati da un alone di misticismo; in particolare venivano indossati come protezione contro il diavolo.

Si potrebbe fare un conto *diretto* osservando che le permutazioni che non hanno 1 nella prima posizione possono essere divise in $n - 1$ gruppi in accordo al valore che assume l'intero k (nell'insieme $\{2, 3, \dots, n\}$) nella prima posizione. Una permutazione con k nella prima posizione è formata da k seguito da una permutazione dell'insieme di $n - 1$ elementi: $\{1, \dots, k - 1, k + 1, \dots, n\}$. Vi sono pertanto $(n - 1)!$ permutazioni con k nella prima posizione. Applicando il principio dell'addizione, vi sono $(n - 1)!(n - 1)$ permutazioni dell'insieme $\{1, 2, \dots, n\}$ con 1 non nella prima posizione.

Alternativamente, si può fare un conto *indiretto* osservando che il numero delle permutazioni dell'insieme $\{1, 2, \dots, n\}$ con 1 nella prima posizione è uguale al numero $(n - 1)!$ delle permutazioni dell'insieme $\{2, \dots, n\}$. Il numero richiesto è allora dato da $n! - (n - 1)! = (n - 1)!(n - 1)$. ■

Il principio utilizzato nell'esempio precedente è il seguente. Se A è un sottoinsieme di un insieme Ω , allora il numero degli oggetti in A è dato dal numero di oggetti in Ω meno il numero degli oggetti non in A . Indicando con \bar{A} il complementare di A in Ω , ossia $\bar{A} = \Omega - A$, si ha

$$\#(A) = \#(\Omega) - \#(\bar{A}) \iff \#(\bar{A}) = \#(\Omega) - \#(A)$$

Il *principio di inclusione-esclusione*, di cui introdurremo ora una prima formulazione, rappresenta una generalizzazione della regola precedente.

Teorema A.1 Per ogni coppia di insiemi A e B , si ha

$$\boxed{\#(A \cup B) = \#(A) + \#(B) - \#(A \cap B)}$$

Il risultato è illustrato in Figura A.9 mediante il cosiddetto diagramma di Venn. Gli elementi dell'insieme $A \cap B$ vengono contati due volte e pertanto vanno sottratti una volta per ottenere $\#(A \cup B)$.

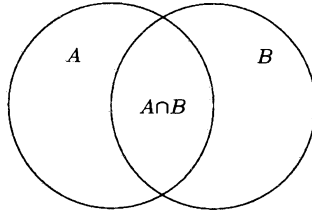


Figura A.9: $\#(A \cup B) = \#(A) + \#(B) - \#(A \cap B)$.

Il principio di inclusione-esclusione può essere formulato in maniera equivalente nel seguente modo. Se A e B sono due sottoinsiemi dell'insieme Ω , si ha

$$\#(\bar{A} \cap \bar{B}) = \#(\Omega) - \#(A) - \#(B) + \#(A \cap B)$$

Il Teorema A.1 può essere generalizzato al caso di più insiemi nel modo seguente.

Teorema A.2 (Teorema di inclusione-esclusione) Dati gli insiemi A_1, A_2, \dots, A_n , si ha

$$\#(\cup_{i=1}^n A_i) = \sum_{k=1}^n (-1)^{k+1} \left(\sum_{1 \leq i_1 < \dots < i_k \leq n} \#(A_{i_1} \cap \dots \cap A_{i_k}) \right) \quad (\text{A.6})$$

ove l'espressione $1 \leq i_1 < \dots < i_k \leq n$ sotto il segno di sommatoria indica che la somma è fatta per ogni scelta di interi i_1, \dots, i_k che soddisfano tali disuguaglianze, ossia su tutti i sottoinsiemi di k elementi $\{i_1, \dots, i_k\}$ dell'insieme $\{1, 2, \dots, n\}$.

La formula (A.6), una delle più antiche e importanti tecniche di enumerazioni e nota come *formula di Poincaré* o anche *formula di Da Silva*, è illustrata in Figura A.10 per $n = 3$. La terminologia *principio di inclusione-esclusione* è dovuta al fatto che per contare con la formula (A.6) gli elementi che appartengono ad almeno uno degli insiemi A_i , bisogna contare prima gli elementi di tutti gli insiemi, poi escludere gli eventuali elementi contati due volte, quindi includere di nuovo quegli elementi esclusi del tutto, eccetera. Nelle applicazioni si usa spesso un'altra formula, nota come *formula di Sylvester*, che fornisce la cardinalità del complementare dell'insieme $\#(\cup_{i=1}^n A_i)$, ossia, se A_i sono parti di un insieme Ω

$$\#(\cap_{i=1}^n \bar{A}_i) = \#(\Omega) - \sum_{k=1}^n (-1)^{k+1} \left(\sum_{1 \leq i_1 < \dots < i_k \leq n} \#(A_{i_1} \cap \dots \cap A_{i_k}) \right)$$

Come illustrazione, per $n = 3$ si ha

$$\begin{aligned} \#(\bar{A}_1 \cap \bar{A}_2 \cap \bar{A}_3) = & \#(\Omega) - (\#(A_1) + \#(A_2) + \#(A_3)) \\ & + (\#(A_1 \cap A_2) + \#(A_1 \cap A_3) + \#(A_2 \cap A_3)) - \#(A_1 \cap A_2 \cap A_3) \end{aligned}$$

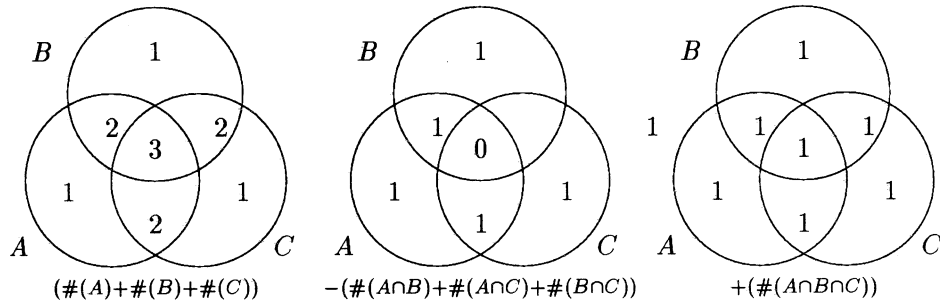


Figura A.10: Illustrazione del teorema di inclusione-esclusione nel caso $n = 3$.

Segnaliamo una interpretazione del teorema di inclusione-esclusione in termini di funzioni caratteristiche di un insieme. Per ogni $A \subset \Omega$, la *funzione caratteristica* dell'insieme A è definita nel modo seguente

$$A(x) : \Omega \rightarrow \{0, 1\}, \quad A(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \in A \\ 0 & \text{se } x \notin A \end{cases}$$

Lasciamo allora come esercizio la dimostrazione dei seguenti risultati

- $\#(A) = \sum_{x \in \Omega} A(x)$;
- $A \cap B = A(x)B(x)$;
- $\bar{A} = 1 - A(x)$;
- $\prod_{i=1}^n (1 - A_i(x))$ è la funzione caratteristica dell'insieme $\cap_{i=1}^n \bar{A}_i$;

e) La formula di inclusione-esclusione può essere ottenuta calcolando

$$\sum_{x \in \Omega} \left[\prod_{i=0}^n (1 - A_i(x)) \right]$$

Problema A.24 Calcolare il numero degli interi tra 1 e 1 000 000 che sono divisibili per 2 o per 3 o per ambedue.

SOLUZIONE. Indichiamo con D_2 e D_3 gli insiemi dei numeri interi nell'intervallo indicato e divisibili rispettivamente per 2 e per 3. Dal Teorema A.1 si ha

$$\#(D_2 \cup D_3) = \#(D_2) + \#(D_3) - \#(D_2 \cap D_3)$$

Ora, $\#(D_2) = 500\,000$ e $\#(D_3) = 333\,333$. Inoltre un intero è divisibile sia per 2 che per 3 se e solo se esso è divisibile per 6. Pertanto $\#(D_2 \cap D_3) = 166\,666$ e

$$\#(D_2 \cup D_3) = 500\,000 + 333\,333 - 166\,666 = 666\,667$$

A.7.1 Scombussolamenti

Uno scombussolamento (*derangements*) di n oggetti è una permutazione tale che nessun oggetto occupa la sua posizione iniziale; ad esempio, per l'insieme $\{1, 2, 3, 4\}$ le sequenze 4321 e 2413 sono scombussolamenti, mentre non lo sono 4132 e 1324, a causa dei numeri sottolineati. Più in generale, uno scombussolamento dell'insieme $\{1, 2, \dots, n\}$ è una permutazione $i_1 i_2 \dots i_n$ di $\{1, 2, \dots, n\}$ tale che $i_1 \neq 1, i_2 \neq 2, \dots, i_n \neq n$. Indicando con D_n il numero degli scombussolamenti¹² di lunghezza n , si ha $D_1 = 0$, in quanto per $n = 1$ non vi sono scombussolamenti, mentre si verifica immediatamente che $D_2 = 1$.

Problema A.25 Dimostrare che il numero D_n degli scombussolamenti dell'insieme $\{1, 2, \dots, n\}$ può essere calcolato per $n \geq 1$ dalla seguente formula

$$D_n = n! \left[\frac{1}{0!} - \frac{1}{1!} + \frac{1}{2!} - \dots + (-1)^n \frac{1}{n!} \right] = \sum_{k=0}^n (-1)^k \binom{n}{k} (n-k)!$$

SOLUZIONE. Dal momento che l'attuale natura degli oggetti non è rilevante per il calcolo di D_n possiamo considerare come insieme di partenza l'insieme dei primi n interi $\{1, 2, \dots, n\}$. Indichiamo con P_j , per $j = 1, 2, \dots, n$, la proprietà che in una permutazione j sia nella sua posizione di partenza; allora la permutazione $i_1 i_2 \dots i_n$ ha la proprietà P_j se $i_j = j$ e una permutazione di $\{1, 2, \dots, n\}$ è uno scombussolamento se e solo se essa non ha alcuna delle proprietà P_1, P_2, \dots, P_n . Se inoltre A_j indica l'insieme delle permutazioni con la proprietà P_j , allora gli scombussolamenti sono le permutazioni che appartengono all'insieme $\overline{A_1} \cap \overline{A_2} \cap \dots \cap \overline{A_n}$ e $D_n = \#(\overline{A_1} \cap \overline{A_2} \cap \dots \cap \overline{A_n})$. Ora le permutazioni in A_1 sono della forma $1 i_2 \dots i_n$, ove $i_2 \dots i_n$ è una generica permutazione dell'insieme $\{2, \dots, n\}$. Pertanto si ha $\#(A_1) = (n-1)!$, e più in generale $\#(A_j) = (n-1)!$, per $j = 1, 2, \dots, n$. In modo analogo, le permutazioni in $A_1 \cap A_2$ sono della forma $1 2 i_3 \dots i_n$, ove $i_3 \dots i_n$ è una permutazione di $\{3, \dots, n\}$, e quindi $\#(A_1 \cap A_2) = (n-2)!$, e allo stesso modo per ogni k con $1 \leq k \leq n$, le permutazioni in

¹²Il problema del calcolo del numero degli scombussolamenti è anche noto come *problème des rencontres*, Montmort (1708).

$A_1 \cap A_2 \cap \dots \cap A_k$ sono della forma $12\dots ki_{k+1}\dots i_n$, con $\#(A_1 \cap A_2 \cap \dots \cap A_k) = (n-k)!$. Più in generale,

$$\#(A_{i_1} \cap A_{i_2} \cap \dots \cap A_{i_k}) = (n-k)!$$

ove $\{i_1, i_2, \dots, i_k\}$ è una combinazione dell'insieme $\{1, 2, \dots, n\}$. Tenendo conto che vi sono $\binom{n}{k}$ combinazioni di ordine k e applicando il principio di inclusione-esclusione, si ha infine

$$\begin{aligned} D_n &= n! - \binom{n}{1}(n-1)! + \binom{n}{2}(n-2)! - \binom{n}{3}(n-3)! + \dots + (-1)^n \binom{n}{n} 0! \\ &= n! \left[\frac{1}{0!} - \frac{1}{1!} + \frac{1}{2!} - \frac{1}{3!} + \dots + (-1)^n \frac{1}{n!} \right] \end{aligned}$$

Ricordando la serie a segni alterni per il calcolo di e^{-1}

$$e^{-1} = 1 - \frac{1}{1!} + \frac{1}{2!} - \frac{1}{3!} + \frac{1}{4!} - \dots$$

si ha

$$e^{-1} = \frac{D_n}{n!} + (-1)^{n+1} \frac{1}{(n+1)!} + (-1)^{n+2} \frac{1}{(n+2)!} + \dots$$

da cui si ricava che e^{-1} e $D_n/n!$ differiscono per meno di $1/(n+1)!$. In particolare, si ha che $n \geq 7$ i due numeri e^{-1} e $D_n/n!$ coincidono per almeno tre cifre decimali.

I numeri D_n sono chiamati anche *subfattoriali* perché soddisfano le seguenti formule ricorrenti

$$D_n = (n-1)(D_{n-2} + D_{n-1}) \quad (\text{A.7})$$

$$D_n = nD_{n-1} + (-1)^n \quad (\text{A.8})$$

valide per $n \geq 3$ e simili a quelle soddisfatte dai numeri fattoriali

$$\begin{aligned} n! &= (n-1)[(n-2)! + (n-1)!] \\ n! &= n(n-1)! \end{aligned}$$

I primi valori di D_n sono riportati nella seguente tabella.

n	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
D_n	1	0	1	2	9	44	265	1854	14833	133496	1334961	14684570

Problema A.26 Calcolare il numero dei modi in cui in un deposito possono essere restituite 10 valige in modo che

- (a) nessun passeggero abbia la propria valigia;
- (b) almeno un passeggero abbia la propria valigia;
- (c) almeno due passeggeri abbiano le proprie valigie.

SOLUZIONE. Per la situazione (a) il numero richiesto è dato da D_{10} . Per (b) si ha ovviamente $10! - D_{10}$, ossia il numero totale delle permutazioni meno il numero degli scombussolamenti. In modo analogo, nella situazione (c) il numero richiesto è dato da $10! - (D_{10} + 10D_9)$.

Come estensione del problema del calcolo degli scombusolamenti di un insieme, si possono considerare le permutazioni dell'insieme di interi $\{1, 2, \dots, n\}$ che non contengono due naturali consecutivi, ossia le coppie di interi $12, 23, \dots, (n-1)n$. Utilizzando ancora il principio di inclusione-esclusione, si può dimostrare che il numero Q_n delle permutazioni cercate può essere calcolato nei seguenti modi

$$\begin{aligned} Q_n &= n! - \binom{n-1}{1}(n-1)! + \binom{n-1}{2}(n-2)! - \dots + (-1)^{n-1} \binom{n-1}{n-1} 1! \\ &= (n-1)! \left(n - \frac{n-1}{1!} + \frac{n-2}{2!} - \frac{n-3}{3!} + \dots + \frac{(-1)^{n-1}}{(n-1)!} \right) \end{aligned} \quad (\text{A.9})$$

$$= D_n + D_{n-1} \quad (\text{A.10})$$

Per dimostrare l'uguaglianza (A.10) si tenga conto della seguente identità

$$(-1)^k \frac{n-k}{k!} = (-1)^k \frac{n}{k!} + (-1)^{k-1} \frac{1}{(k-1)!}$$

Ad esempio, per $n = 4$ si hanno le seguenti 11 permutazioni

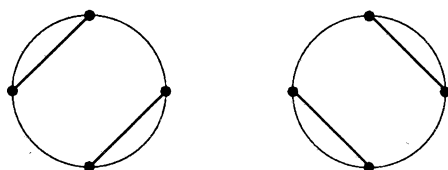
$$\begin{array}{cccccc} 4132 & 4321 & 4213 & 3214 & 3241 & 3142 \\ 2431 & 2413 & 2143 & 1324 & 1432 & \end{array}$$

A.8 Relazioni ricorrenti

Le relazioni (A.7) e (A.8) per il calcolo dei numeri subfattoriali sono esempi particolari di relazioni ricorrenti, con le quali è possibile il calcolo del termine generico di una successione attraverso la conoscenza di determinati termini precedenti e la conoscenza di opportuni termini iniziali. Le relazioni ricorrenti, o *equazioni alle differenze* rappresentano, come vedremo attraverso alcuni problemi, un potente strumento di calcolo.

Problema A.27 *Calcolare il numero dei modi in cui è possibile congiungere i vertici di un poligono regolare di $2n$ vertici iscritto in un cerchio, in maniera che i segmenti risultanti non si intersechino.*

SOLUZIONE. Il problema, che nasce in particolare in alcune questioni di *meccanica quantistica*, può essere risolto procedendo in maniera ricorrente rispetto ad n . Indicato con $F(n)$ il numero di modi richiesti, si ha $F(1) = 1$, in quanto possiamo considerare un diametro come un poligono regolare di due vertici; inoltre, come mostrato in figura, per $n = 2$ si ha $F(2) = 2$.



Per n arbitrario, osserviamo che un particolare vertice A del poligono può essere congiunto con un vertice B se e solo se il numero di vertici da ambedue i lati di AB sono in numero pari (se naturalmente si vuole rispettare i vincoli posti dal problema). Pertanto, i vari modi di congiungere i vertici possono essere separati in classi rispetto al numero dei vertici che sono, per fissare le idee alla sinistra del segmento AB .

Se il numero dei vertici alla sinistra di AB è $2s$, allora il numero dei vertici alla destra di AB è $2(n-s-1)$. Quindi il poligono dato viene suddiviso in due poligoni, rispettivamente di $2s$ e $2(n-s-1)$ vertici. Il numero di modi per congiungere i vertici di un poligono di $2s$ vertici senza segmenti che si intersecano è dato da $F(s)$, e analogamente è $F(n-s-1)$ il numero corrispondente per il poligono con $2(n-s-1)$ vertici. Per la regola del prodotto il numero totale di modi possibili per ogni s fissato è dato da $F(s)F(n-s-1)$. Questo implica la seguente relazione ricorrente

$$F(n) = F(0)F(n-1) + F(1)F(n-2) + \cdots + F(n-1)F(0)$$

In base alle proprietà dei coefficienti binomiali si può allora dimostrare che

$$F(n) = \frac{1}{n+1} C(2n, n)$$

In maniera analoga si può mostrare che $F(n)$ fornisce anche il numero di modi in cui è possibile suddividere un poligono di $(n+2)$ vertici in triangoli per mezzo di diagonali che non si intersecano all'interno del poligono.

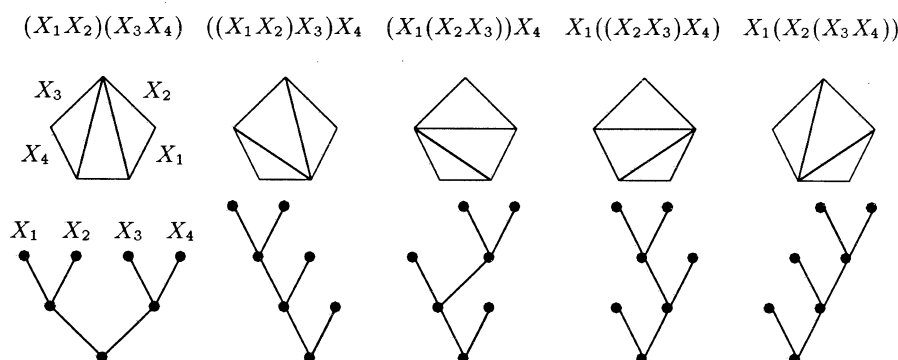


Figura A.11: Applicazioni dei numeri di Catalan.

I numeri

$$C_n = \frac{1}{n+1} \binom{2n}{n}$$

sono anche noti come *numeri di Catalan*¹³. I primi valori sono riportati nella seguente tabella.

n	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
C_n	1	1	2	5	14	42	132	429	1430	4862	16796	58786	208012

I numeri di Catalan hanno interesse in vari problemi combinatori. Ad esempio, C_n fornisce il numero dei significati diversi che può avere l'espressione

$$X_1 X_2 \cdots X_n$$

¹³Eugène Catalan, Liegi (1814–1894).

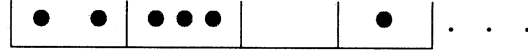
Tale problema, noto come *problema delle parentesi*, ha interesse quando su un insieme assegnato (di cui X_i sono particolari elementi) è data una operazione non associativa, quale ad esempio la divisione. Il problema è illustrato in Figura A.11 per $n = 3$. Nella stessa figura è illustrata un'altra applicazione dei numeri di Catalan, riguardante la numerazione di alberi con $2n + 1$ vertici con una radice e binari.

Problema A.28 *Calcolare il numero dei modi in cui n palline indistinguibili possono essere messe in m urne distinguibili.*

SOLUZIONE. Il numero richiesto corrisponde al numero $C^*(m, n)$ delle combinazioni con ripetizione di m oggetti distinti a gruppi di n . Le urne sono gli m oggetti, e le palline sono le n selezioni degli oggetti. In altre parole, ogni volta che si pone una pallina nell'urna j , significa che noi scegliamo l'oggetto j un'altra volta. In statistica la presenza di ripetizioni corrisponde all'esperimento della estrazione con *reimbussolamento*. Ricordiamo anche che $C^*(m, n)$ fornisce il numero delle soluzioni intere non negative dell'equazione

$$x_1 + x_2 + \cdots + x_m = n$$

Esaminiamo un primo modo per calcolare $C^*(m, n)$. Dal momento che le urne sono distinguibili, possiamo pensare di disporle su una retta come mostrato nella seguente figura



Si ha in questo modo una collezione di palline e di pareti; più precisamente, si hanno n palline e $m - 1$ pareti interne. Le varie possibilità di porre le palline nelle urne corrispondono alle permutazioni di $n + m - 1$ oggetti, costituiti dalle $m - 1$ pareti e dalle n palline. Dal momento che le palline sono indistinguibili, le $n!$ permutazioni delle palline contano come una sola alternativa; allo stesso modo, le $(m - 1)!$ permutazioni delle pareti interne non cambiano la situazione. Pertanto si ha

$$C^*(m, n) = \frac{(n + m - 1)!}{n! (m - 1)!} = C(n + m - 1, n) \quad (\text{A.11})$$

Un secondo modo per calcolare $C^*(m, n)$ utilizza una relazione ricorrente (un'equazione alle differenze). Siccome le urne sono distinguibili, possiamo pensarle numerate da 1 a m . Nell'urna numerata 1 o vi sono alcune palline, oppure non ve ne sono. Nel secondo caso si devono porre tutte le n palline nelle altre $m - 1$ urne; questo può essere fatto in $C^*(m - 1, n)$ modi. Se, invece, vi sono alcune palline nell'urna 1, incominciamo a toglierne una qualunque. Abbiamo allora $n - 1$ palline da mettere in m urne in $C^*(m, n - 1)$ modi. In definitiva, utilizzando la regola dell'addizione, si ottiene la seguente relazione

$$C^*(m, n) = C^*(m, n - 1) + C^*(m - 1, n) \quad (\text{A.12})$$

che è valida per $m \geq 2$ e $n \geq 1$. Si hanno inoltre le seguenti *condizioni iniziali*

$$C^*(1, n) = 1, \quad n \geq 1; \quad C^*(m, 0) = 1, \quad m \geq 1 \quad (\text{A.13})$$

Ricordando la relazione $C(r, s) = C(r - 1, s) + C(r - 1, s - 1)$ (triangolo di Pascal), si verifica facilmente che l'espressione (A.11) soddisfa l'equazione (A.12) e le condizioni iniziali (A.13).

A.9 Partizioni di un numero naturale

Definizione A.2 Si dice k -partizione di un numero naturale n , o partizione di n in k parti, una successione di numeri naturali $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_k$ tali che

- (i) $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_k > 0$
- (ii) $\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_k = n$

Come esemplificazione, nella seguente tabella sono elencate le partizioni del numero 5, per $k = 1, 2, \dots, 5$.

k	1	2	3	4	5
partizioni	5	4, 1	3, 1, 1	2, 1, 1, 1	1, 1, 1, 1, 1
	5	3, 2	2, 2, 1	2, 1, 1, 1	1, 1, 1, 1, 1

Come si vede, l'ordine nel quale compaiono i numeri è non importante, ossia 2, 2, 1 e 2, 1, 2 sono considerate come la stessa partizione. Come specificato nella definizione si adotta usualmente la convenzione di scrivere i numeri della partizione in ordine decrescente.

Indicando con $p_{n,k}$ il numero delle partizioni di n in k parti e con p_n il numero totale delle partizioni (*unrestricted partition number*) di n , si ha

$$p_n = p_{n,1} + p_{n,2} + \dots + p_{n,n}$$

Per convenzione si pone $p_0 = 1$. Per stabilire una formula ricorrente per la successione a due indici $p_{n,k}$, è utile mettere in evidenza la interpretazione di $p_{n,k}$ come numero di distribuzioni di n palline *indistinguibili* in k urne, pure *indistinguibili*, con tutte le urne occupate. Come esemplificazione la seguente figura rappresenta la partizione 3, 1, 1 del numero 5. Più in ge-



nerale, posta una pallina in ciascuna urna, rimangono da sistemare le altre $n - k$. Tenendo presente che qualcuna di tali palline può non occupare una delle k urne, il problema può essere interpretato come la collocazione di $n - k$ palline con qualche urna vuota. Si ha quindi la seguente identità, dalla quale la relazione ricorrente cercata

$$p_{n,k} = p_{n-k} + p_{n-k,2} + \dots + p_{n-k,k} \Rightarrow \boxed{p_{n,k} = p_{n-1,k-1} + p_{n-k,k}}$$

con $p_{n,0} = 0$ per $n > 0$ e $p_{0,0} = 1$. In Figura A.12 sono riportati alcuni valori di p_n e il comportamento asintotico per $n \rightarrow \infty$; tale comportamento è dato da quello della funzione $e^{\sqrt{n}}$.

Nel caso generale non esiste una formula esplicita per il calcolo di p_n . Ricordiamo, comunque, come esemplificazione il seguente caso particolare, ove $p_{n,k}^*$ indica il numero di partizioni di n in al più k parti

$$p_{n,2}^* = \left\lfloor \frac{n}{2} + 1 \right\rfloor$$

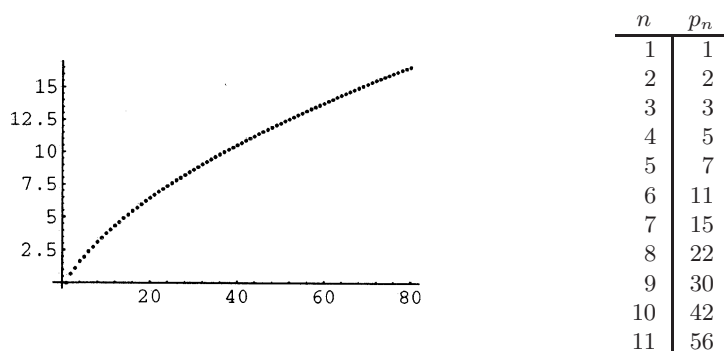


Figura A.12: Numero p_n delle partizioni di un intero n senza vincolo dell'ordine.

Osservazione A.1 In diverse applicazioni ha interesse considerare le partizioni di numeri interi che rispettano determinate restrizioni, che possono riguardare ad esempio il numero delle parti in una partizione, oppure la lunghezza delle parti o il numero delle ripetizioni permesse o il tipo di numeri considerati nella partizione (ad esempio, numeri dispari, primi, eccetera). L'analisi di tali questioni è argomento di ricerca che si colloca a metà strada tra l'analisi combinatoria e la teoria dei numeri. Ricordiamo come esemplificazione il cosiddetto problema di Goldbach riguardante la questione se ogni numero pari maggiore di 2 sia la somma di due numeri primi. ■

Problema A.29 Mostrare che il numero delle partizioni ordinate di n , ossia le partizioni di n in interi positivi quando le partizioni fatte dagli stessi numeri, ma in ordine differente, sono contate come differenti (ad esempio 3, 2, 1 e 2, 1, 3 contano come partizioni differenti di 6) è 2^{n-1} .

SOLUZIONE. Partizionare n in somme ordinate è equivalente a suddividere su una riga n oggetti in blocchi. Per esempio, in corrispondenza alla somma ordinata

$$2 + 3 + 1 + 1 + 5 = 12$$

si ha la seguente suddivisione di 12 punti

• • | • • • | • | • | • • • •

Con una riga di n punti vi sono $n - 1$ spazi tra i punti, e per ogni spazio si hanno due scelte: dividere la riga con una linea, oppure no. Si hanno quindi 2^{n-1} scelte, corrispondenti al numero di modi di scrivere n come somma ordinata.

... few biologists bother to learn the calculus
since they cannot see
what they would do with it if they knew it
J. Maynard Smith

Appendice B

Elementi di teoria dei grafi

L'origine della teoria dei grafi è comunemente fatta risalire alla soluzione data da Eulero nel 1736 al cosiddetto problema dei ponti di Königsberg¹. Le prime applicazioni della teoria risalgono a Kirchhoff (1847) in relazione allo studio delle *reti elettriche* e a Cayley (1857) nello studio di problemi di *chimica organica*. A partire dagli anni '40 la teoria ha conosciuto uno sviluppo impetuoso, sollecitato da numerose e importanti applicazioni, che vanno dalla *ricerca operativa*, alla *computer science*, alle *reti di comunicazione*, alla *statistica* (cluster analysis), alla *biologia* (teoria dei compartimenti, genetica²). Tra la bibliografia, particolarmente ricca, segnaliamo [194], come opera generale sulla teoria, [73] per l'aspetto algoritmico e [49], [145] per alcune applicazioni.

B.1 Concetti e definizioni di base

Intuitivamente, un grafo è una struttura matematica che permette di rappresentare un insieme e alcune relazioni fra gli elementi dell'insieme. In maniera più precisa, si ha la seguente definizione.

¹Il problema dei ponti di Königsberg, illustrato in maniera schematica in Figura B.1, è il seguente. Nel fiume Pregel, che attraversa la città di Königsberg, vi sono due isole. Al tempo di Eulero, tali isole erano collegate tra loro e alle rive del fiume da sette ponti. Si trattava di stabilire la possibilità di effettuare una passeggiata tale da attraversare ciascun ponte una ed una sola volta, con ritorno al punto di partenza. Eulero dimostrò l'impossibilità di tale passeggiata, stabilendo l'equivalenza del problema dato con il problema dell'esistenza di un *cammino chiuso* nel grafo rappresentato in figura. La soluzione venne pubblicata nel 1736 nella memoria *Solutio problematis ad geometriam situs pertinentis* (Commentarii Academiae Petropolitanae, Vol. 8, pp. 128–140). Il termine “grafo” pare usato per la prima volta in un lavoro di J. J. Sylvester, mentre una prima esposizione sistematica della teoria si trova in una memoria di J. Petersen, *Die Theorie der regulären “Graphs”*, Acta Math., Stockh., Vol. 15, pp. 193–220 (1891).

²*Mathematical genetics has traditionally been concerned with growth of genetic systems as populations, utilizing as a basis the theory of determinate and stochastic differential equations. However, there exist a number of important areas of genetics which do not lend themselves to this approach. The genetic problems, such as the analysis of basic principles of organization, functioning and evolution of genetic systems on the molecular level, are quite adequately handled by another branch of mathematics: graph theory*, Mirkin e Rodin (1982).

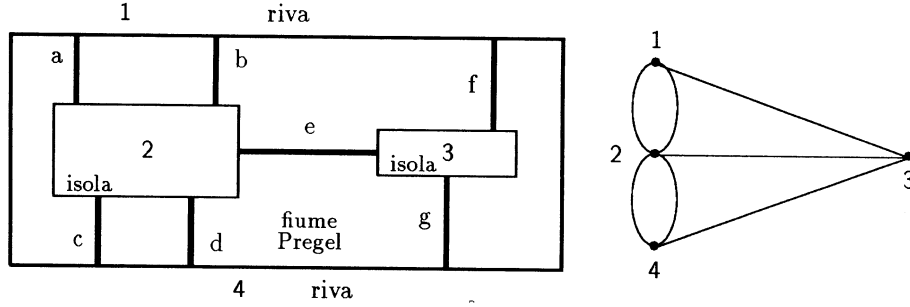


Figura B.1: Problema dei ponti di Königsberg e corrispondente grafo.

Definizione B.1 Un grafo, o singramma, $G = (V, E)$ è costituito da due insiemi: un insieme finito V di elementi chiamati vertici, o nodi, e un insieme finito E di elementi chiamati archi, o spigoli. Ogni arco è identificato con una coppia di vertici. Se gli archi di un grafo G sono identificati con una coppia ordinata di vertici, allora G è chiamato un grafo orientato, o digrafo. In caso contrario, G è detto non orientato³.

Se un grafo ha n vertici e m archi, si può scrivere gli insiemi V e E come

$$V = \{v_1, v_2, \dots, v_n\}, \quad E = \{e_1, e_2, \dots, e_m\}$$

ove ciascun e_k ha la forma

$$e_k = (v_i, v_j), \quad v_i, v_j \in V$$

I vertici v_i e v_j sono chiamati i vertici *estremi* (*end*) di e_k . Osserviamo che mentre gli elementi di E sono distinti, vi può essere più di un arco che ha la stessa coppia di vertici estremi; tali archi sono chiamati *archi paralleli*. Un arco con estremi coincidenti $e_k = (v_i, v_i)$ è detto un *auto-ciclo*, o cappio (*self-loop*) nel vertice v_i . Un grafo privo di archi paralleli e di cappi è detto un *grafo semplice*; un grafo privo di archi è detto un *grafo vuoto* (*empty graph*), mentre per *grafo nullo* si intende un grafo privo di vertici, e quindi anche di archi. Infine, un grafo è detto di *ordine* n quando l'insieme dei vertici V ha n elementi.

Un grafo è usualmente rappresentato mediante un diagramma nel quale i vertici corrispondono a dei punti e gli archi a delle linee congiungenti i corrispondenti vertici estremi. Come esemplificazione, in Figura B.2 è rappresentato il seguente grafo

$$V = \{v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6\}, \quad E = \{e_1, e_2, e_3, e_4, e_5\} \quad \begin{cases} e_1 = (v_1, v_2) \\ e_2 = (v_1, v_4) \\ e_3 = (v_5, v_6) \\ e_4 = (v_1, v_2) \\ e_5 = (v_5, v_5) \end{cases}$$

In tale grafo e_1 e e_4 sono archi paralleli e e_5 è un cappio. Chiamando *adiacenti* due archi che hanno un vertice estremo in comune, sono, ad esempio, adiacenti gli archi e_1 e e_2 . Analogamente, due vertici v_i e v_j sono *adiacenti* se $(v_i, v_j) \in E$.

³Ricordiamo la nomenclatura inglese, divenuta ormai standard: *graph* (grafo), *vertices, nodes* (vertici), *edges, branches* (archi), *directed, digraph* (orientato), *undirected* (non orientato).

Un grafo si dice *planare* se può essere disegnato sul piano, con un opportuno riarrangiamento dei vertici, in maniera che non esistano archi che si intersecano.

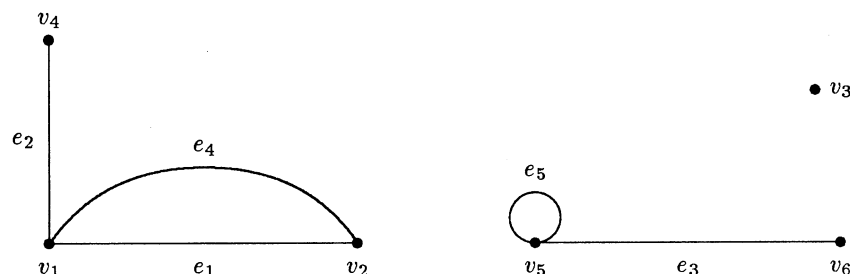


Figura B.2: Grafo $G = (V, E)$, $V = \{v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6\}$; $E = \{e_1, e_2, e_3, e_4, e_5\}$.

Problema B.1 Dato l'insieme $S = \{4, 5, 9, 10, 12\}$ e la relazione R tale che $a R b$, con $a, b \in S$, quando a e b hanno in comune un fattore primo maggiore di 1, rappresentare la relazione R mediante un grafo.

SOLUZIONE. La soluzione è illustrata in Figura B.3.

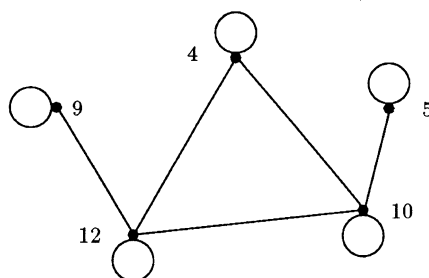


Figura B.3: Illustrazione del Problema B.1.

Il numero degli archi che *incidono* su un vertice v_i , ossia che hanno tale vertice come vertice estremo, è chiamato il *grado* (*degree*), o anche *valenza* (*valency*) del vertice ed è indicato usualmente con $d(v_i)$. Un vertice di grado 0 è chiamato un *vertice isolato*. Per definizione, un arco che è un cappio in un vertice v_i contribuisce 2 al grado di v_i . Un vertice di grado 1 è chiamato un *vertice sospeso* (*pendant vertex*), e l'unico arco che incide su un vertice sospeso è detto un *arco sospeso* (*pendant edge*). Con riferimento alla Figura B.2, si ha

$$d(v_1) = 3, \quad d(v_2) = 2, \quad d(v_3) = 0, \quad d(v_4) = 1, \quad d(v_5) = 3, \quad d(v_6) = 1$$

In particolare, v_3 è un vertice isolato, v_4 e v_6 sono vertici sospesi e e_2, e_3 sono archi sospesi.

Problema B.2 Dimostrare che per ogni grafo $G(V, E)$ si ha

$$2m = \sum_{i=1}^n d(v_i) \quad (\text{B.1})$$

ove $n = \#(V)$ e $m = \#(E)$.

SOLUZIONE. Dal momento che ogni arco congiunge due vertici, se si sommano i gradi di tutti i vertici, si conta in effetti ogni arco due volte, e quindi il risultato richiesto.

Problema B.3 *Dimostrare che in ogni grafo il numero dei vertici di grado dispari è un numero pari.*

SOLUZIONE. Se $n = \#(V)$, siano v_1, v_2, \dots, v_r i vertici con grado pari, mentre i rimanenti $n - r$ hanno grado dispari. Pertanto

$$\sum_{i=1}^n d(v_i) = \sum_{i=1}^r d(v_i) + \sum_{i=r+1}^n d(v_i) \quad (\text{B.2})$$

Dal risultato (B.1) il primo membro della relazione (B.2) è un numero pari. Ne segue che anche la somma $\sum_{i=r+1}^n d(v_i)$ è un numero pari. Pertanto, essendo ciascun addendo un numero dispari, deve essere pari, come richiesto, il numero $n - r$.

Come curiosità, dal risultato ora evidenziato si ha che in ogni gruppo di persone che si danno la mano vicendevolmente, vi è un numero pari di persone che ha dato la mano un numero dispari di volte.

B.1.1 Grafo completo

Un grafo semplice G è detto un *grafo completo* quando ogni coppia di vertici distinti definisce un arco. Un grafo completo con n vertici viene usualmente indicato con K_n .

Problema B.4 *Calcolare il numero degli archi in K_n .*

SOLUZIONE. Fissato un vertice qualunque in K_n , si hanno $n - 1$ archi con tale vertice come estremo. Al variare del vertice si hanno quindi $n(n - 1)$ archi, e dal momento che tali archi vengono contati due volte, il numero richiesto è dato da $n(n - 1)/2$. Alternativamente, basta osservare che indicato con x_n il numero degli archi in K_n si ha la relazione ricorrente $x_n = x_{n-1} + n - 1$, con $x_1 = 0$. Da tale relazione si ricava che il numero richiesto è la somma dei primi $n - 1$ interi. Come esemplificazione, in Figura B.4 sono rappresentati K_3 e K_5 .

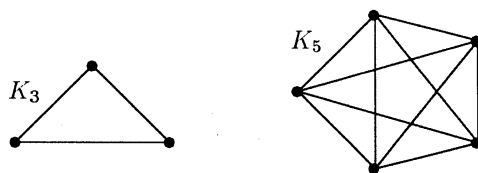


Figura B.4: Illustrazione dei grafi completi K_3 e K_5 .

Un grafo G è *regolare* se tutti i vertici di G sono dello stesso grado; più precisamente, se G è regolare con $d(v_i) = r$ per ogni vertice v_i in G , allora G è chiamato *r -regolare*. In particolare, K_n è $(n - 1)$ -regolare. Come illustrazione, in Figura B.5 sono rappresentati due esempi di grafi 3-regolari; ricordiamo l'importanza della classe dei grafi 3-regolari, detti grafi *cubici*, nell'ambito dei problemi di *colorazione* di mappe piane (cfr. successivo paragrafo B.3).

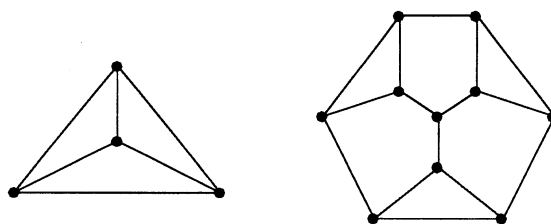


Figura B.5: Esempi di grafi 3-regolari.

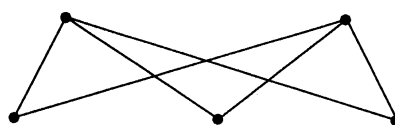


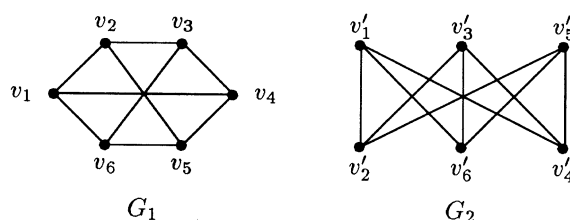
Figura B.6: Esempio di grafo completo bipartito.

B.1.2 Grafo bipartito

Se è possibile partizionare i vertici di un grafo G in due sottoinsiemi, V_1 e V_2 , con $V_1 \cap V_2 = \emptyset$, $V_1 \cup V_2 = V$ e in modo che ogni arco di G colleghi un vertice in V_1 a un vertice in V_2 , allora G è detto *bipartito* e (V_1, V_2) è chiamata una *bipartizione* di G . Se ogni vertice di V_1 è collegato a ogni vertice di V_2 , allora G è detto un grafo *completo bipartito*; se $i = \#(V_1)$ e $j = \#(V_2)$, il grafo viene indicato con $K_{i,j}$. La Figura B.6 illustra il caso $K_{2,3}$. La nozione di bipartizione si estende in maniera ovvia al caso di partizioni in k sottoinsiemi di vertici.

B.1.3 Grafi isomorfi

Due grafi G_1 e G_2 sono *isomorfi* se vi è una corrispondenza biunivoca tra i vertici di G_1 e i vertici di G_2 in maniera tale che il numero di archi che congiungono due qualunque vertici in G_1 è uguale al numero degli archi che congiungono i corrispondenti due vertici in G_2 . La nozione di isomorfismo è illustrata dal seguente esempio.



B.1.4 Sottografi

Un grafo $G' = (V', E')$ è detto un *sottografo (proprio)* di un grafo $G = (V, E)$ se V' e E' sono, rispettivamente, sottoinsiemi (propri) di V e E , in modo tale che un arco (v_i, v_j) sia in E' solo se v_i e v_j sono in V' . Quando tutti i vertici del grafo G sono presenti nel sottografo G' di G , allora G' è chiamato un *sottografo generatore (spanning subgraph)* di G . In altre parole, un sottografo generatore è ottenuto rimuovendo dal grafo G soltanto degli archi.

Un sottografo G' di un grafo G è detto un *sottografo massimale (maximal subgraph)* rispetto a una determinata proprietà P se G' ha la proprietà P e G' non è un sottografo proprio di alcun altro sottografo di G avente la proprietà P . Come vedremo nel seguito, la proprietà P può riferirsi alla “connessione” del grafo, o alla sua “lunghezza”.

B.1.5 Cammini e cicli in un grafo

Un *cammino (path)* in un grafo $G = (V, E)$ è una successione finita di vertici $v_0, v_1, v_2, \dots, v_k$ tale che ogni (v_{i-1}, v_i) , $1 \leq i \leq k$, è un arco ed inoltre tutti gli archi e i vertici sono supposti distinti; i vertici v_0 e v_n sono chiamati gli estremi (*end vertices*) del cammino. Quando i due vertici coincidono, il cammino è detto un *ciclo (cycle)*, o anche circuito.

Più in generale, una successione alternata di vertici e di archi $v_0, e_1, v_1, e_2, \dots, e_k, v_k$, che inizia e finisce con vertici e tale che v_{i-1} e v_i siano i vertici estremi dell'arco e_i , $1 \leq i \leq k$, ma con possibilità che sia gli archi che i vertici possano ripetersi, è chiamata una *passeggiata (walk)*, o anche una *catena (chain)*, mentre viene detta un *sentiero (trail)* quando gli archi sono supposti distinti. Pertanto, un cammino è un sentiero aperto (ossia tale che $v_0 \neq v_n$) con vertici tutti distinti. Osserviamo comunque che in letteratura esistono differenti terminologie; ad esempio, per indicare un cammino nel senso indicato in precedenza si utilizza anche il termine *cammino elementare*, o anche *cammino semplice*.

Come illustrazione, nel grafo rappresentato in Figura B.7 la successione $v_1, e_1, v_2, e_2, v_3, e_8, v_6, e_9, v_5, e_7, v_3$ è un sentiero, v_1, e_1, v_2, e_2, v_3 è un cammino, e la successione $v_1, e_1, v_2, e_3, v_5, e_6, v_4, e_5, v_1$ è un ciclo.

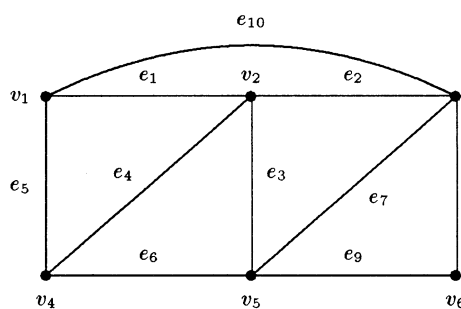


Figura B.7: Illustrazione dei cammini e dei cicli in un grafo.

Si chiama *lunghezza* di un cammino il numero degli archi che compongono il cammino; in maniera analoga si definisce la lunghezza di un ciclo. La distanza tra due vertici u e v in G , indicata con $d(u, v)$ è la lunghezza del cammino più breve che congiunge u e v . Se non esiste nessun cammino che congiunge i due vertici, la distanza viene assunta infinita. Il *diametro* di G è definito come la massima delle distanze tra due vertici qualunque di G .

Dalla definizione si verifica facilmente che in un cammino il grado di ogni vertice non estremo è 2 e che il numero dei vertici è uno più del numero degli archi, mentre i due numeri sono uguali nel caso di un circuito.

B.1.6 Connessione e componenti di un grafo

Due vertici v_i e v_j sono *connessi* in un grafo G se esiste un cammino con vertici estremi v_i e v_j in G . Per definizione, un vertice è connesso a se stesso.

Un grafo G è detto *connesso* quando esiste un cammino tra ogni coppia di vertici in G . Ad esempio, il grafo illustrato in Figura B.7 è connesso.

La connessione è una relazione di equivalenza sull'insieme dei vertici V di un grafo G . Se indichiamo con V_1, V_2, \dots, V_p le corrispondenti classi di equivalenza, vengono chiamate *componenti* del grafo i sottografi *indotti* da ciascun insieme di vertici V_i , $i = 1, 2, \dots, p$. Ricordiamo che il sottografo indotto da un sottoinsieme $V' \subset V$ di un grafo $G = (V, E)$ è il grafo costituito da V' e dagli archi di G che hanno ambedue i vertici estremi in V' . Un grafo è connesso se e solo se ha esattamente una componente. Si vede facilmente che una componente di G non può essere un sottografo proprio di un qualsiasi altro sottografo connesso di G ; in altre parole, una componente di G è un sottografo massimale connesso. Come illustrazione, in Figura B.8 è rappresentato un grafo con tre componenti.

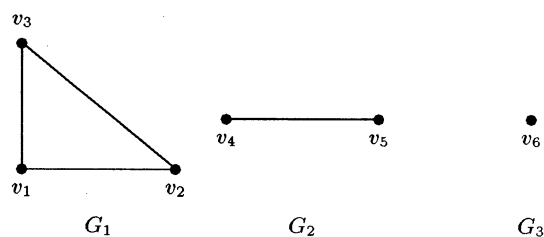


Figura B.8: Grafo G con componenti G_1, G_2 e G_3 .

Un vertice v_i di un grafo G è un *vertice di taglio* (*cut-vertex*) di G quando il grafo $G - v_i$, ossia il grafo ottenuto togliendo da G il vertice v_i e tutti gli archi che incidono su di esso, ha un numero di componenti maggiore di quelle di G . In particolare, se G è connesso, allora $G - v_i$ è non connesso. Secondo la definizione, si ha che un vertice isolato non è un vertice di taglio. Come esercizio lasciamo dimostrare che v è un vertice di taglio di un grafo connesso G se e solo se esistono due vertici u e w distinti da v tali che v sia su ogni cammino da u a w .

Un arco e in un grafo connesso G è chiamato un *ponte* (*bridge*) se $G - e$ è disconnesso. I concetti di vertice di taglio e di ponte sono illustrati in Figura B.9.

Lasciamo come esercizio la dimostrazione della seguente caratterizzazione di un ponte.

Proposizione B.1 *Un arco e di un grafo connesso G è un ponte di G se e solo se e non giace su alcun ciclo di G .*

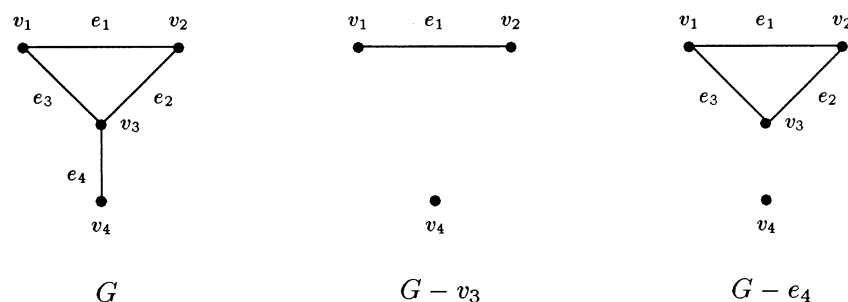


Figura B.9: Illustrazione dei concetti di vertice di taglio e di ponte.

B.1.7 Sentieri euleriani

Un *sentiero euleriano* in un grafo G è un sentiero (trail) chiuso che contiene tutti gli archi di G (ciascuno una sola volta, per definizione di sentiero). Un grafo è detto un *grafo euleriano* quando contiene un sentiero euleriano.

Come esemplificazione, nel grafo illustrato in Figura B.10 la successione $v_1, v_2, v_5, v_4, v_6, v_2, v_3, v_4, v_1$ è un sentiero euleriano e pertanto il grafo è euleriano. Un esempio di grafo non euleriano è illustrato in Figura B.1 dal problema dei ponti di Königsberg dal quale ha avuto origine la teoria.

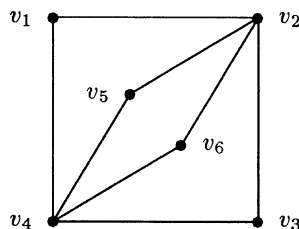


Figura B.10: Esempio di sentiero euleriano.

Problema B.5 *Dimostrare che se G è un grafo euleriano, allora il grado di ogni vertice in G è pari.*

SOLUZIONE. Sia S un sentiero euleriano in G ; esso sarà della forma

$$S: v_1 = x_1, e_1, x_2, e_2, x_3, \dots, x_r, e_r, x_{r+1} = v_1$$

ove tutti gli archi e_i sono distinti, mentre alcuni dei vertici x_j possono essere coincidenti. Allora è chiaro che la coppia di successivi archi e_i e e_{i+1} , $1 \leq i \leq r-1$, contribuisce 2 al grado del vertice x_{i+1} . Inoltre, l'arco iniziale e_1 e l'arco finale e_r forniscono un contributo di 2 al vertice v_1 . Pertanto tutti i vertici sono di grado pari.

Viceversa, per un grafo connesso si può dimostrare che se il grado di ogni vertice è pari, allora il grafo è euleriano.

Dal risultato ora esposto, e con riferimento alla Figura B.1, segue in particolare l'impossibilità di percorrere i ponti una ed una sola volta, con ritorno al punto di partenza. In effetti, i vertici del grafo corrispondente hanno valenza dispari.

Si può mostrare che il minimo numero di nuovi ponti da costruire per rendere possibile una passeggiata senza ripetizioni di ponti è due; in corrispondenza, si hanno tre scelte possibili, una delle quali è data dagli archi $(1, 3)$ e $(2, 4)$.

La caratterizzazione dei grafi euleriani contenuta nel Problema B.5 non è di natura costruttiva, nel senso che essa non fornisce direttamente un algoritmo per la costruzione di un sentiero euleriano. Per approfondire l'aspetto algoritmico rinviando in particolare a [194] e a [73]. Ci limiteremo a ricordare il collegamento tra il problema della costruzione di un sentiero euleriano e il problema noto in letteratura come *Chinese postman problem*. Brevemente, tale problema riguarda la costruzione di un percorso che passi da determinati nodi e che abbia, supposto di avere assegnato un costo ad ogni arco, minimo costo totale. Si tratta, ovviamente, di un problema estremamente importante in diverse applicazioni.

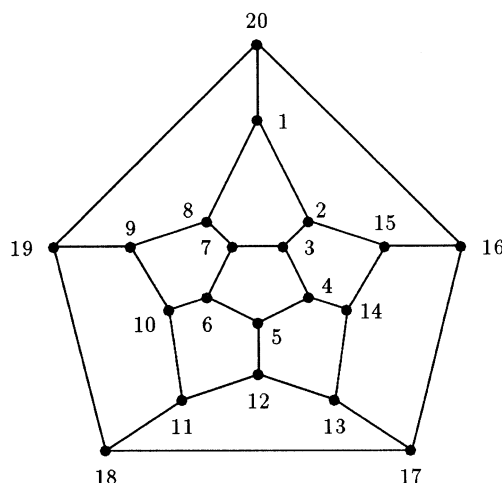


Figura B.11: Grafo relativo al problema di Hamilton.

B.1.8 Grafi hamiltoniani

L'origine della nozione di grafo hamiltoniano è legata ad un gioco introdotto da W. Hamilton nel 1859, e che, brevemente, riguardava la possibilità di costruire un percorso chiuso lungo gli archi di un dodecaedro in maniera da toccare ognuno dei 20 vertici una ed una sola volta. Il problema è rappresentato in maniera schematica nella Figura B.11 nella quale la successione dei vertici $1, 2, \dots, 20, 1$ rappresenta una soluzione.

Più in generale, un *ciclo hamiltoniano* in un grafo G è un ciclo che contiene tutti i vertici di G ; in maniera analoga, un *cammino hamiltoniano* è un cammino che contiene tutti i vertici di G . Un grafo è detto hamiltoniano quando possiede un circuito hamiltoniano. Sottolineiamo che in un circuito hamiltoniano ogni vertice è toccato una ed una sola volta. In Figura B.12 il grafo G_1 è hamiltoniano, in quanto la successione di archi $e_1, e_2, e_3, e_4, e_5, e_6$ costituisce un ciclo hamiltoniano, mentre il grafo G_2 non è hamiltoniano, anche se possiede il cammino hamiltoniano e_1, e_2, e_3, e_4 .

Nonostante l'analogia tra i cicli hamiltoniani e i cicli euleriani, per i cicli hamiltoniani non sono tuttora note condizioni necessarie e sufficienti per l'esistenza di un ciclo hamiltoniano in un

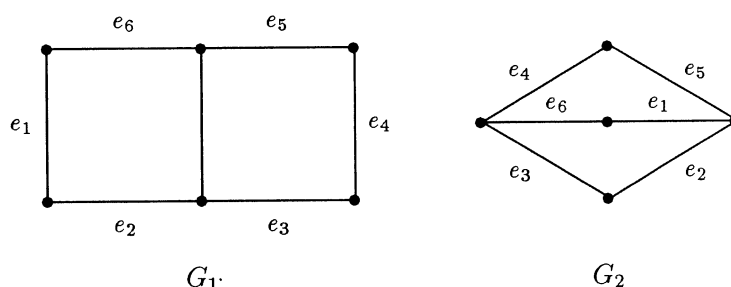


Figura B.12: Il grafo G_1 è un grafo hamiltoniano, mentre il grafo G_2 è un grafo non hamiltoniano che ha un cammino hamiltoniano.

grafo. Vi sono, comunque, diverse condizioni sufficienti. Come esemplificazione, ricordiamo il seguente risultato valido per un grafo semplice, ossia per un grafo che non ha cappi né archi paralleli.

Proposizione B.2 *Sia G un grafo semplice con $n \geq 3$ vertici. Allora G ha un ciclo hamiltoniano se per ogni coppia di vertici distinti x e y , non congiunti da un arco, il grado di x più il grado di y è almeno n .*

Ne segue come corollario il seguente risultato.

Corollario B.1 *Sia G un grafo semplice con $n \geq 3$ nodi, ciascuno dei quali ha grado almeno $\lfloor n/2 \rfloor$. Allora G ha un ciclo hamiltoniano.*

Come illustrazione, il grafo considerato in Figura B.13 verifica le precedenti condizioni sufficienti e possiede quindi un ciclo hamiltoniano. Lasciamo come esercizio la sua individuazione. Il problema dell'esistenza e della costruzione di cicli hamiltoniani in un grafo è collegato ad

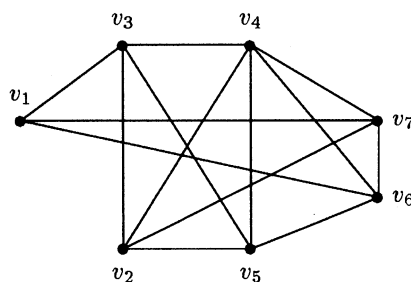


Figura B.13: Esempio illustrativo della Proposizione B.2.

un tipo importante di situazioni applicative, note con il nome di *problema del commesso viaggiatore* (*traveling-salesman problem*). In breve, tale problema si riferisce alla possibilità di programmare un viaggio attraverso differenti punti di vendita, in maniera da visitare ciascun punto una ed una sola volta e con il percorso più breve. Rappresentando i punti di vendita mediante i vertici di un grafo e le strade mediante gli archi che congiungono i vertici, il problema del commesso viaggiatore è equivalente al problema di trovare il ciclo di Hamilton più breve in un grafo completo nel quale a ciascun arco sia associato un peso (ossia, la lunghezza del

relativo percorso). Osserviamo che per valori arbitrari di n , non esistono algoritmi “efficienti” per risolvere tale problema.

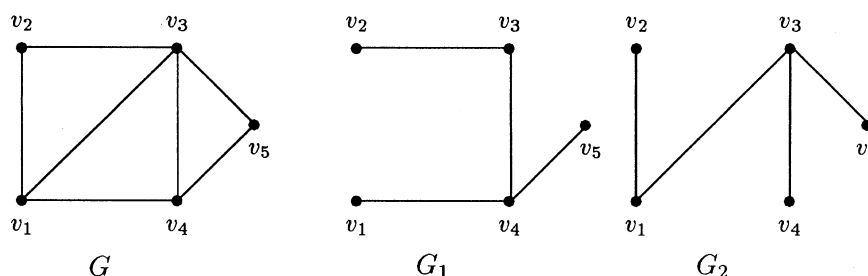


Figura B.14: I grafi G_1 e G_2 sono due alberi ricoprenti del grafo G .

B.1.9 Alberi, alberi ricoprenti

Un *albero* (*tree*) è un grafo connesso aciclico (ossia privo di cicli). Ogni arco di un albero è allora un ponte. Una *foresta* (*forest*) è un grafo senza cicli, ma non necessariamente connesso. Le componenti di una foresta sono ovviamente alberi. Ricordiamo che gli alberi rappresentano uno strumento importante e di base per la memorizzazione e il trattamento dei dati.

Dato un grafo $G = (V, E)$, un sottografo $G' = (V', E')$ di G è un *albero ricoprente* (*spanning tree*) se $V' = V$ e G' è un albero; in altre parole, G' è un albero ricoprente se G' è un sottografo aciclico connesso di G , che include tutti i vertici in V . Gli archi di un albero ricoprente sono anche chiamati i *rami* (*branches*) dell'albero.

Come esemplificazione, in Figura B.14 i grafi G_1 e G_2 sono due alberi ricoprenti l'albero G .

In Figura B.15 sono rappresentati gli alberi, strutturalmente differenti, con, rispettivamente, $n = 1, 2, \dots, 5$ vertici, e analogamente in Figura B.16 gli alberi strutturalmente differenti corrispondenti a $n = 6$.

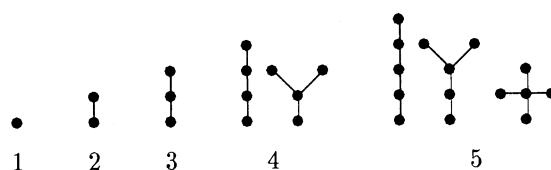


Figura B.15: Alberi strutturalmente differenti con $n = 1, 2, \dots, 5$ vertici.

Ricordiamo le seguenti caratterizzazioni di un albero.

Proposizione B.3 *Per un grafo G con n vertici e m archi sono condizioni equivalenti le seguenti:*

1. G è un albero.
2. Esiste uno ed un solo cammino tra due vertici qualunque di G .

3. G è connesso e $m = n - 1$.
4. G è aciclico e $m = n - 1$.

Si può inoltre dimostrare il seguente risultato.

Proposizione B.4 *Un grafo G è connesso se e solo se contiene un albero ricoprente.*

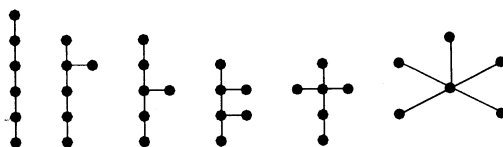


Figura B.16: Alberi strutturalmente differenti con $n = 6$ vertici.

B.1.10 Alberi in chimica organica

Gli alberi sono stati utilizzati nel 1875 da A. Cayley nel tentativo di enumerare i composti chimici, riuscendo in questo modo a prevedere l'esistenza di composti sconosciuti sulla base di alberi strutturalmente differenti.

In effetti, alcune molecole organiche possono essere rappresentate come alberi, nei quali i vertici rappresentano gli atomi e gli archi i legami tra gli atomi. Ricordiamo che gli *idrocarburi alifatici* di tipo alcani (paraffine) corrispondono alla formula generale C_nH_{2n+2} ($n = 1, 2, \dots$) ove vi sono n atomi di carbonio, ciascuno con 4 legami e $2n + 2$ atomi di idrogeno, ciascuno con un solo legame (all'atomo di carbonio). Per $n = 1$ si ha il *metano* CH_4 , che corrisponde in Figura B.15 all'albero con un vertice. Anche per $n = 2$ e $n = 3$ vi è una sola possibilità di concatenamento e si hanno in corrispondenza l'*etano* e il *propano*. A partire da $n = 4$ si possono avere concatenamenti diversi (ossia, alberi strutturalmente differenti); i corrispondenti composti sono detti *isomeri strutturali*.

In particolare per $n = 4$ si ottengono due isomeri, chiamati rispettivamente *n-butano* e *isobutano* e rappresentati in Figura B.17. Per $n = 5$ si hanno gli isomeri del pentano, detti *n-pentano*, *isopentano* e *neopentano*, e corrispondenti ai tre alberi strutturalmente differenti rappresentati in Figura B.15. Per $n = 6$ si ottengono gli isomeri dell'*esano* corrispondenti ai primi cinque alberi strutturalmente differenti rappresentati in Figura B.16. L'ultimo albero rappresentato in figura non corrisponde ad alcun idrocarburo della serie esano, in quanto ha un nodo di grado 5.

All'aumentare di n , il numero degli isomeri strutturali cresce rapidamente; ad esempio si hanno 9 isomeri per C_7H_{16} , 75 per $C_{10}H_{22}$, 116754 per $C_{20}H_{42}$.

B.1.11 Cammini ottimali

Una delle applicazioni più interessanti della nozione di albero ricoprente è quella relativa alla determinazione del cammino ottimale in un grafo *pesato*. Ricordiamo che un grafo è detto *pesato* quando ad ogni arco è assegnato un numero reale, detto appunto *peso* dell'arco. Il

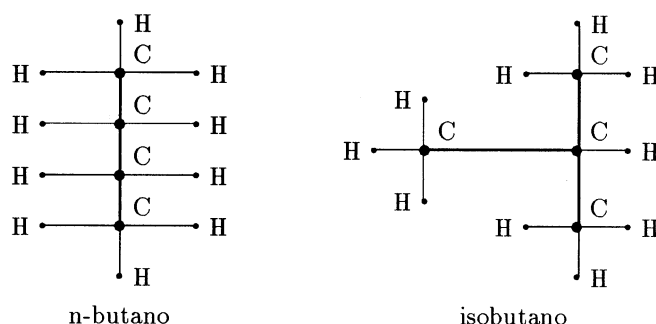


Figura B.17: Diagrammi ad albero per la rappresentazione dei composti chimici C_4H_{10} .

costo di un cammino da un vertice u a un vertice v è allora la somma dei pesi degli archi del cammino.

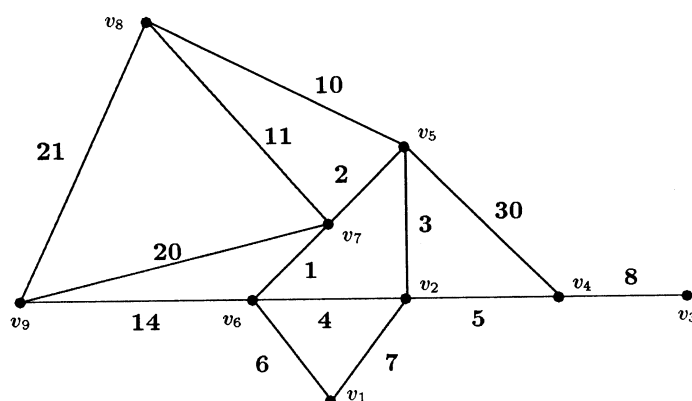


Figura B.18: Un esempio di grafo pesato.

Un esempio classico di grafo pesato è il grafo che schematizza il collegamento telefonico tra un insieme di città. I vertici del grafo rappresentano le città, mentre gli archi corrispondono ai cavi telefonici tra le varie città e i pesi rappresentano il costo di costruzione e di allacciamento. Si vuole naturalmente connettere tutte le città con il costo totale minimo. Per il fatto che la connessione deve essere completa, la risposta al problema si trova tra i sottografi ricoprenti; inoltre, il sottografo cercato deve essere un albero, in quanto in presenza di un ciclo si potrebbe eliminare un arco del ciclo diminuendo ulteriormente il costo complessivo. Si vede quindi che il problema è ricondotto a quello della ricerca di un albero ricoprente di minimo costo; un tale albero è chiamato *minimo albero ricoprente* (*minimal spanning tree*, MST).

Per la costruzione di un MST esistono in letteratura due tipi di algoritmi, l'*algoritmo di Kruskal* (1956) e l'*algoritmo di Prim* (1957). Ci limiteremo ad illustrare l'algoritmo di Kruskal su un esempio, con riferimento alla Figura B.18.

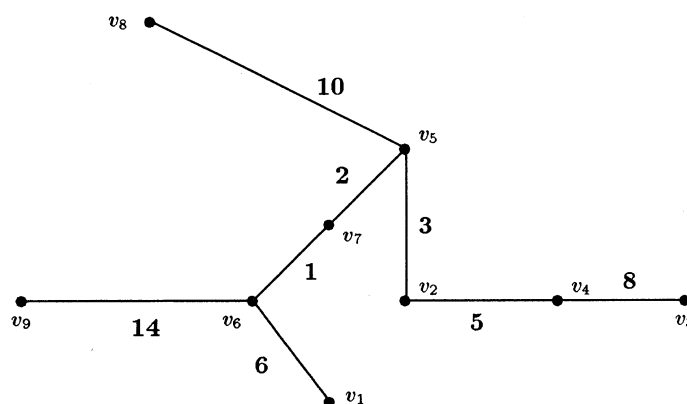


Figura B.19: Minimal spanning tree del grafo rappresentato in Figura B.18.

Algoritmo di Kruskal

Il metodo di Kruskal incomincia ordinando gli archi in ordine di peso non decrescente. Quindi il primo arco è (v_6, v_7) , con peso 1. Di seguito si hanno gli archi: (v_5, v_7) , (v_2, v_5) , (v_2, v_6) , (v_2, v_4) , (v_1, v_6) , (v_1, v_2) , (v_3, v_4) , (v_5, v_8) , (v_7, v_8) , (v_6, v_9) , (v_7, v_9) , (v_8, v_9) e (v_4, v_5) . L'arco (v_6, v_7) viene assunto come prima parte dell'albero. Successivamente, si considerano i rimanenti archi e si scelgono come parte dell'albero, a meno che essi formino un ciclo con gli archi già selezionati, nel qual caso vengono eliminati. Così gli archi (v_5, v_7) e (v_2, v_5) sono selezionati. Il successivo arco è (v_2, v_6) , che è eliminato dal momento che la sua selezione darebbe origine al ciclo

$$\{v_6, (v_6, v_7), v_7, (v_7, v_5), v_5, (v_5, v_2), v_2, (v_2, v_6), v_6\}$$

Si passa allora all'arco (v_2, v_4) che è selezionato, come pure l'arco (v_1, v_6) . L'arco (v_1, v_2) è eliminato, mentre sono selezionati gli archi (v_3, v_4) e (v_5, v_8) ; l'arco (v_7, v_8) è eliminato, (v_9, v_6) è selezionato e gli ultimi tre archi sono eliminati. Si ottiene in questo modo l'albero minimale ricoprente mostrato in Figura B.19, che ha un peso totale di 49.

Giustificazione Il fatto che l'algoritmo di Kruskal ottenga il risultato richiesto, ossia che costruisca un albero minimale ricoprente, può essere spiegato brevemente nel seguente modo. Sia K l'insieme degli archi scelti dall'algoritmo, e sia L l'insieme degli archi in un qualsiasi altro albero ricoprente il grafo. Sia K che L contengono $n - 1$ archi. Se $K \neq L$ vi è un primo arco $k \in K$ nell'ordine nel quale si è definito K che non è un elemento di L . Se si aggiunge k a L il grafo risultante ha un ciclo C , che include k . Tutti gli archi di C non possono essere in K , in quanto K è un albero. Se gli archi di C sono disposti in ordine di grandezza, come per la costruzione di K , l'ultimo arco ha il peso più elevato; sia e tale arco. Dal momento che k è l'arco con minimo peso di K non in L , tutti gli archi di C con peso inferiore a quello di k sono in L . D'altra parte k deve essere precedente a e , in quanto se fosse $k = e$ vorrebbe dire che K contiene un ciclo. Allora, l'albero ricoprente M ottenuto da L eliminando e e aggiungendo k ha un peso totale inferiore a quello di L .

Dal confronto tra M e K si ha eventualmente la sostituzione di un altro arco di M con un arco di K e, procedendo in maniera analoga, si ottiene una sequenza finita di alberi con peso totale non crescente e avente come limite K . Si vede quindi che K è un albero ricoprente (non necessariamente l'unico) di

costo totale minimo. In effetti, tutti gli alberi ricoprenti di minimo costo totale possono essere ottenuti dall'algoritmo di Kruskal mediante un opportuno ordinamento degli archi che hanno lo stesso peso.

B.2 Grafi orientati

In diverse applicazioni è necessario, o conveniente, assegnare ad ogni arco di un grafo un senso di percorrenza. Si pensi, come esemplificazioni, all'uso dei grafi per rappresentare il flusso di corrente in una rete elettrica, oppure per rappresentare il flusso delle operazioni in un programma di calcolo.

Formalmente, un *grafo orientato* (*directed graph*) $G = (V, E)$ consiste di due insiemi: un insieme finito V di elementi chiamati vertici e un insieme finito E di elementi chiamati archi. Ogni arco è associato con una coppia ordinata di vertici. Se $e_i = (v_i, v_j)$ è un arco, il vertice v_i è chiamato il *vertice iniziale* e v_j il *vertice finale*. I vertici che hanno la stessa coppia di vertici iniziale e finale sono chiamati *archi paralleli*.

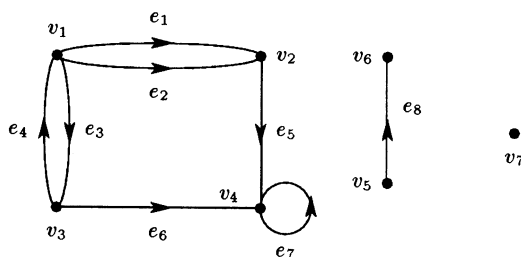


Figura B.20: Esempio illustrativo di grafo orientato.

Come esemplificazione, in Figura B.20 è rappresentato il grafo $G = (V, E)$ con

$$\begin{aligned} V &= \{v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6, v_7\} \\ E &= \{e_1, e_2, e_3, e_4, e_5, e_6, e_7, e_8\} \end{aligned} \quad \left\{ \begin{array}{lll} e_1 = (v_1, v_2), & e_2 = (v_1, v_2), & e_3 = (v_1, v_3) \\ e_4 = (v_3, v_1), & e_5 = (v_2, v_4), & e_6 = (v_3, v_4) \\ e_7 = (v_4, v_4), & e_8 = (v_5, v_6) \end{array} \right.$$

In tale grafo e_1 e e_2 sono archi paralleli, e_7 è un cappio e v_7 è un vertice isolato.

Problema B.6 Rappresentare mediante un grafo orientato la relazione R definita da “è un fattore di” sull'insieme $X = \{2, 4, 6, 12, 3\}$.

SOLUZIONE. Considerando gli elementi dell'insieme X come i vertici del grafo, si ottiene la rappresentazione della Figura B.21, dalla quale sono evidenti le proprietà riflessiva e transitiva della relazione R considerata.

Il *grado*, o *valenza*, $d(v_j)$ di un nodo v_j è il numero di archi che incidono su v_j . Il *grado di uscita* (*out-degree*) $d^+(v_j)$ di v_j è il numero degli archi che hanno v_j come vertice iniziale; analogamente, il *grado di entrata* (*in-degree*) $d^-(v_j)$ è il numero degli archi che hanno v_j come vertice finale. Per un vertice isolato sia il grado di entrata che il grado di uscita valgono zero. Un vertice con grado di entrata zero viene anche detto *sorgente* (*source*), mentre è detto *pozzo* (*sink*) se il grado di uscita è zero.

Come esemplificazione, per il grafo rappresentato in Figura B.20 si ha:

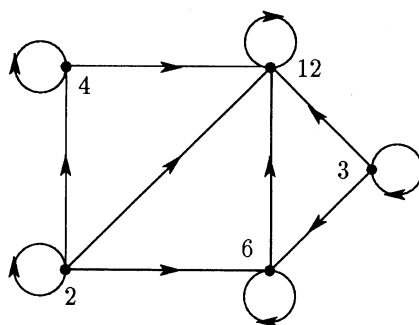


Figura B.21: Grafo corrispondente alla relazione binaria “è fattore di”.

vertice	1	2	3	4	5	6	7
d^+	3	1	2	1	1	0	0
d^-	1	2	1	3	0	1	0

Si vede che sia la somma dei gradi di entrata che la somma dei gradi di uscita è uguale al numero degli archi del grafo. Lasciamo come esercizio la dimostrazione che tale risultato è valido in generale.

Si estendono facilmente le nozioni di sentiero, di cammino e di ciclo introdotte in precedenza per i grafi non orientati. Un grafo orientato è detto allora *aciclico* quando non contiene cicli orientati (si veda, ad esempio, il grafo G_1 in Figura B.22). In un grafo orientato G un vertice v_i

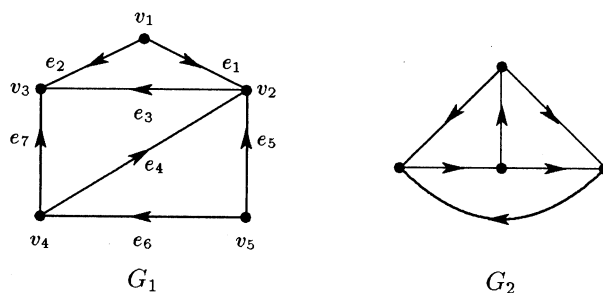


Figura B.22: Il grafo orientato G_1 è un grafo orientato aciclico, mentre G_2 è un esempio di grafo orientato fortemente connesso.

è *fortemente connesso* (*strongly connected*) a un vertice v_j se in G esiste un cammino orientato da v_i a v_j e un cammino orientato da v_j a v_i . Per definizione, ogni vertice è fortemente connesso a se stesso. Un grafo orientato è *fortemente connesso* se tutti i suoi vertici sono fortemente connessi. Come illustrazione, il grafo G_2 in Figura B.22 è fortemente connesso. Ricordiamo che un grafo orientato G è detto *connesso* quando il grafo che risulta da G ignorando l'orientamento negli archi (il cosiddetto *grafo non orientato sottostante*, *underlying undirected graph*) è un grafo connesso. Una *componente fortemente connessa* di un grafo orientato G è un sottografo massimale fortemente connesso.

B.2.1 Grafi orientabili

Un grafo connesso G è chiamato *orientabile* se è possibile assegnare una direzione ad ogni arco di G in maniera da ottenere un grafo orientato fortemente connesso. Si può dimostrare la seguente caratterizzazione di un grafo orientabile.

Proposizione B.5 *Un grafo connesso è orientabile se e solo se G non contiene ponti.*

Come esemplificazione, presentiamo una applicazione della nozione di orientabilità di un grafo nell'ambito dei cosiddetti problemi di *traffico* (di automobili in una città, ma anche di istruzioni in un calcolatore o in una rete di calcolatori). In Figura B.23 è rappresentato il grafo G corrispondente ad un sistema stradale. Si vede facilmente che tale grafo non contiene un ponte, e quindi per il risultato precedente G è orientabile. Si vede, in effetti, che il grafo orientato D è fortemente connesso.

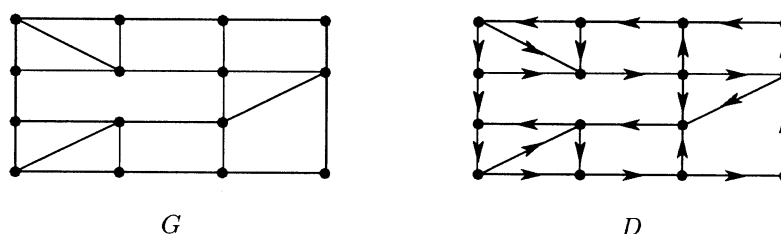


Figura B.23: Esempio di grafo orientabile. Il grafo D è fortemente connesso.

B.2.2 Alberi orientati

Un vertice v in un grafo orientato G è una *radice* di G se vi sono dei cammini orientati da v a tutti i rimanenti vertici di G . Un grafo orientato G è un *albero orientato* (*directed tree*) se ha una radice e il sottostante grafo non orientato è un albero. Un vertice v in G è chiamato una *foglia* (*leaf*) se $d^+(v) = 0$. Si può mostrare facilmente che G è un albero orientato se e solo se G non ha cicli (non necessariamente orientati) e ha un vertice r tale che $d^-(r) = 0$ e $d^-(v) = 1$, per ogni altro vertice $v \neq r$. Un esempio di albero orientato è fornito in Figura B.24; il vertice v_1 è la sola radice del grafo. 5

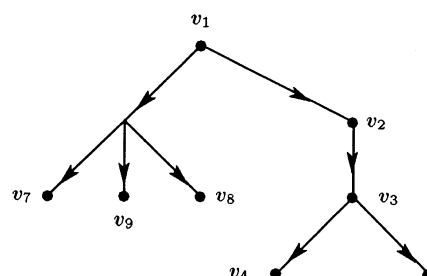


Figura B.24: Esempio di albero orientato.

Un sottografo di un grafo orientato G è un *albero orientato ricoprente* (*directed spanning tree*) di G se è un albero orientato e contiene tutti i vertici di G . Ad esempio, con riferimento alla Figura B.25 il sottografo che consiste degli archi e_1, e_2, e_3, e_4 e e_5 è un albero orientato ricoprente il grafo G .

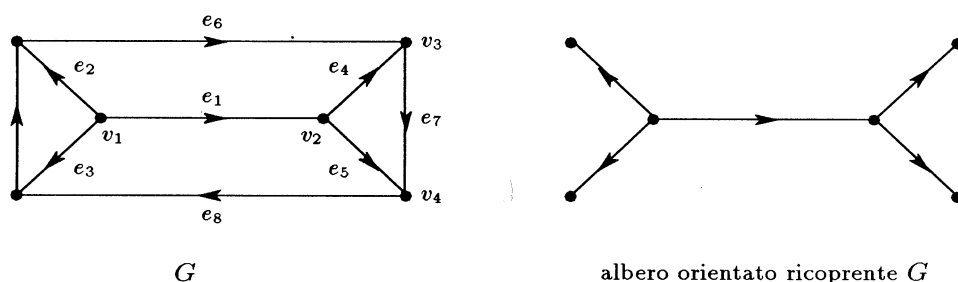


Figura B.25: Esempio di albero orientato ricoprente.

Un caso particolare di albero orientato, importante in diverse applicazioni, quali l'analisi degli algoritmi e l'analisi combinatoria, è costituito dall'*albero binario*, che è un albero orientato nel quale il grado di uscita di ogni vertice è al più 2.

B.2.3 Matrice di adiacenza di un grafo

Dato un grafo orientato $G = (V, E)$ con n vertici e privo di archi paralleli, si chiama *matrice di adiacenza* di G la matrice $\mathbf{M} = [m_{ij}]$ di ordine $n \times n$ definita nel seguente modo

$$m_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{se } (v_i, v_j) \in E \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

La definizione è esemplificata in Figura B.26.

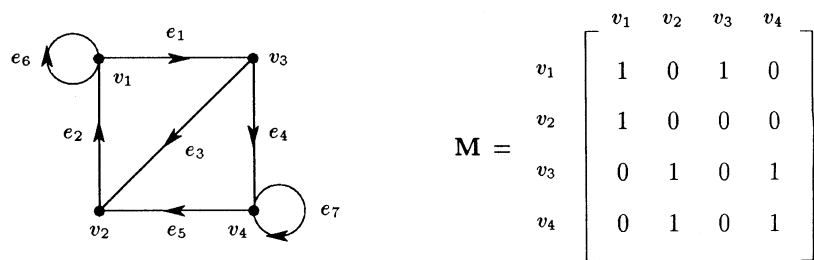


Figura B.26: Illustrazione della matrice di adiacenza.

Quando il grafo G non è orientato, si ha $m_{ij} = 1$ se e solo se vi è un arco che collega v_i a v_j .

La nozione di matrice di adiacenza è utile nelle applicazioni in quanto diverse proprietà del grafo possono essere ottenute da un'analisi della corrispondente matrice di adiacenza (con possibilità quindi di utilizzare opportuni algoritmi su calcolatore). Ad esempio, la somma di una

colonna è uguale al grado di entrata del vertice corrispondente a tale colonna; analogamente, la somma di una riga è uguale al grado di uscita. Una sorgente può essere identificato da una colonna di tutti zeri, mentre un pozzo è identificato da una riga di tutti zeri.

Un altro motivo di interesse della nozione di matrice di adiacenza è evidenziato dal seguente risultato.

Proposizione B.6 *L'elemento $m_{ij}^{(r)}$ della potenza r -ma \mathbf{M}^r della matrice di adiacenza è uguale al numero delle passeggiate orientate di lunghezza r da v_i a v_j .*

Come illustrazione, nell'Esempio rappresentato in Figura B.26 si ha

$$\mathbf{M}^3 = \begin{bmatrix} 2 & 2 & 1 & 2 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \\ 2 & 1 & 1 & 1 \\ 2 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}$$

Ad esempio, l'elemento $m_{14}^{(3)} = 2$, fornisce il numero delle passeggiate orientate di lunghezza 3 da v_1 a v_4 , ossia le passeggiate (e_6, e_1, e_4) e (e_1, e_4, e_7) .

La *simmetria* della matrice di adiacenza $m_{ij} = m_{ji}$ comporta il fatto che se l'arco (v_i, v_j) appartiene a E allora vi appartiene anche l'arco (v_j, v_i) ; in altre parole, un grafo orientato con matrice di adiacenza simmetrica è semplicemente un grafo.

Ricordiamo anche che un grafo è *aciclico* se e solo se è possibile permutare le righe, e in corrispondenza le colonne, in modo che la matrice assuma la forma di matrice *triangolare superiore*, ossia con elementi tutti nulli sotto la diagonale principale.

B.2.4 Matrice di incidenza di un grafo

Dato un grafo orientato G con n vertici e m archi, la *matrice di incidenza* di G è la matrice \mathbf{A}_c , di ordine $n \times m$, i cui elementi sono definiti nel modo seguente

$$a_{ij} = \begin{cases} +1 & \text{se } v_i \text{ è il nodo iniziale dell'arco } e_j \\ -1 & \text{se } v_i \text{ è il nodo finale dell'arco } e_j \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

Una illustrazione è mostrata in Figura B.27. Si può dimostrare che la caratteristica della

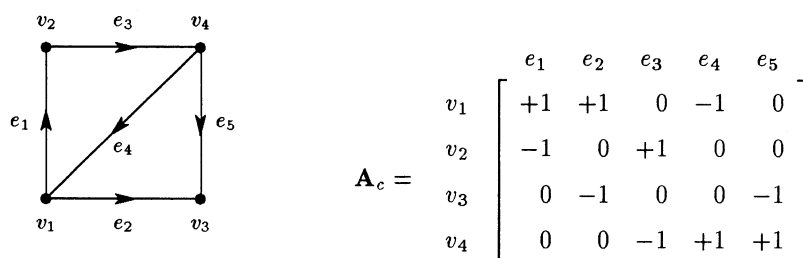


Figura B.27: Illustrazione della matrice di incidenza.

matrice di incidenza di un grafo connesso G con n vertici è uguale esattamente a $n - 1$, e più in generale se G ha p componenti, allora la caratteristica della matrice di incidenza è $n - p$.

Un altro importante risultato riguarda la possibilità di individuare attraverso la matrice di incidenza gli alberi ricoprenti. Più precisamente, si può dimostrare il seguente risultato.

Proposizione B.7 *Una sottomatrice quadrata di ordine $n - 1$ di una matrice di incidenza di un grafo connesso G di n vertici è non singolare se e solo se gli archi che corrispondono alle colonne della sottomatrice formano un albero ricoprente di G .*

Allora gli alberi ricoprenti di un grafo connesso sono in corrispondenza biunivoca con le sottomatrici non singolari della matrice di incidenza. Tale risultato è, in effetti, alla base del calcolo degli alberi ricoprenti di un grafo connesso.

B.3 Colorazione di un grafo

Si chiama *indice cromatico* di un grafo G il minimo numero di colori necessario per colorare gli archi di G in modo tale che due archi incidenti non abbiano lo stesso colore. L'indice cromatico può essere calcolato facilmente per alcuni tipi particolari di grafi. Ricordiamo, come esemplificazione, il seguente risultato.

Proposizione B.8 *L'indice cromatico di un grafo completo di n nodi è uguale a n se n è dispari e uguale a $n - 1$ se n è pari.*

Tale risultato può essere, ad esempio, utilizzato per risolvere il cosiddetto “problema delle passeggiate delle ragazze in un collegio”. Date $2n$ ragazze che effettuano ogni giorno una passeggiata camminando in fila per due, il problema riguarda la possibilità di effettuare $2n - 1$ passeggiate consecutive in maniera da evitare che due qualsiasi ragazze passeggino in coppia più di una volta. Si vede che tale possibilità è equivalente al fatto che l'indice cromatico del grafo completo di $2n$ vertici, dove ciascun colore rappresenta una passeggiata, sia uguale a $2n - 1$.

Un'altra nozione interessante legata alla colorabilità di un grafo è quella di *numero cromatico*, definito come il minimo numero di colori necessari per colorare i vertici di un grafo in modo tale che non esistano vertici adiacenti con lo stesso colore.

Si consideri il seguente esempio illustrativo.

Esempio B.1 In un corso di laurea si hanno Y studenti e X corsi. Supponendo che tutti gli studenti di un corso affrontino il singolo esame contemporaneamente, e che due esami possano essere svolti in uno stesso giorno se non vi sono studenti in comune, si cerca il minimo numero di giorni richiesto per svolgere tutti gli esami.

Per ogni esame x , indichiamo con $S(x)$ l'insieme degli studenti che devono superare tale esame. Il problema posto può essere allora rappresentato mediante un grafo $G = (V, E)$, con $V = X$ e $(x, x') \in E$ se $S(x) \cap S(x') \neq \emptyset$. Ciascuna colorazione dei vertici del grafo determina una possibile sequenza di svolgimento degli esami e viceversa. La soluzione ottimale cercata è quindi fornita dal numero cromatico del grafo corrispondente. ■

L'esempio più noto di colorazione dei vertici di un grafo è quello legato al cosiddetto *problema dei quattro colori*. Una carta geografica divisa in un certo numero di stati può essere rappresentata da un grafo nel quale ogni vertice corrisponde a uno stato, mentre un arco tra

due vertici segnala il fatto che i due stati hanno una parte confinante in comune (si suppone che il confine non possa ridursi a un punto). Si può mostrare che il grafo che rappresenta una carta geografica deve essere planare, ossia disegnabile sul piano in maniera che non esistano archi che si intersecano (fuori dai vertici).

Il problema riguarda il numero di colori differenti necessari per colorare una carta geografica in modo tale che stati confinanti siano colorati con colori diversi. In maniera formale, il problema consiste nel calcolo del numero cromatico di un generico grafo planare. Ricordiamo alcuni risultati significativi.

Un primo risultato interessante venne fornito da P. J. Heawood nel 1890 mostrando che ogni grafo planare ha un colore cromatico minore o uguale a 5. Tale risultato è stato dimostrato da Heawood a seguito della scoperta di un errore in un risultato di Kempe (1879), nel quale veniva “provato” che il numero cromatico di un qualsiasi grafo planare è minore o uguale a 4. In effetti, quest’ultima proposizione, nota come *congettura dei quattro-colori*, è rimasta irrisolta per più di 100 anni e fu oggetto di una intensa ricerca. La congettura venne dimostrata vera nel 1976 da Appel e Haken mediante una dimostrazione di tipo “nuovo” nel senso che la verifica di un numero elevato di possibili colorazioni veniva lasciata ad un calcolatore. Per una trattazione estesa del problema dei quattro colori con notizie storiche si veda ad esempio [174].

Per tipi particolari di grafi la determinazione del numero cromatico può essere fatta facilmente. Lasciamo come esercizio dimostrare che, ad esempio, un grafo completo di n vertici ha un numero cromatico uguale a n e che un grafo bipartito ha un numero cromatico 2.

Terminiamo ricordando l’importanza della nozione di colorabilità di un grafo nell’ambito dello studio dei metodi iterativi per la risoluzione di sistemi lineari mediante calcolatori di tipo *parallelo*.

B.4 Formula di Eulero per i grafi planari

Con riferimento alla Figura B.28 come illustrazione, un grafo planare G divide il piano in un certo numero di regioni che sono limitate da una o più curve formate dagli archi di G . Una di tali regioni (indicata con R_1 nell’esempio) è infinita. Nell’esempio si hanno 6 regioni e il grafo ha 10 vertici e 14 archi, per cui $10 - 14 + 6 = 2$. Si può mostrare che il numero delle regioni è indipendente dal modo in cui il grafo è disegnato come grafo planare.

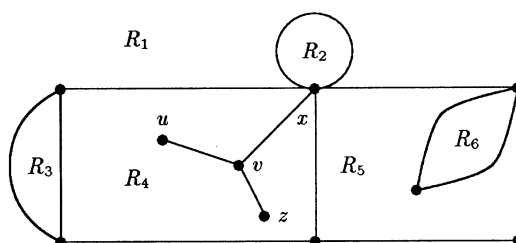


Figura B.28: Illustrazione della formula di Eulero.

La relazione verificata sull’esempio ha validità più generale, come indicato dal seguente risultato attribuito a Eulero.

Proposizione B.9 (Formula di Eulero) *Sia G un grafo connesso planare con n nodi e e archi che divida il piano in r regioni. Allora tra i numeri n , e e r si ha la seguente relazione*

$$n - e + r = 2 \quad (\text{B.3})$$

La dimostrazione della formula (B.3) è ovvia quando il grafo G è un albero. Infatti, in tale caso si ha $e = n - 1$ e $r = 1$, e quindi

$$n - e + r = n - (n - 1) + 1 = 2$$

Il risultato mostrato su un albero può essere opportunamente utilizzato per un grafo connesso generico, grazie al fatto che un albero connesso ha almeno un ciclo elementare.

Mediante la formula di Eulero è possibile mostrare che certi grafi sono non planari.

Proposizione B.10 *Un grafo completo K_n è planare se e solo se $n \leq 4$.*

Proposizione B.11 *Un grafo completo bipartito $K_{m,n}$ è planare se e solo se $m \leq 2$ o $n \leq 2$.*

In particolare si ha quindi che K_5 non è un grafo non planare, come pure ogni grafo che può essere ottenuto da K_5 mediante una inserzione di nuovi vertici sugli archi. Un grafo ottenuto nella maniera indicata è detto *omeomorfo* di K_5 . Ricordiamo allora il seguente importante risultato dovuto a Kuratowski (1930).

Proposizione B.12 *Un grafo è planare se e solo se esso non contiene alcun grafo omeomorfo di K_5 o di $K_{3,3}$.*

Tra le possibili applicazioni della nozione di grafo planare, segnaliamo in particolare il suo interesse nella progettazione di circuiti elettronici stampati, nei quali i vertici rappresentano delle componenti del circuito e gli archi sono i conduttori.

B.5 Problema del massimo flusso

Il problema che considereremo in questo paragrafo è un esempio semplice di una classe di problemi di grande importanza nelle applicazioni e che utilizzano un tipo particolare di grafi, detti reti di trasporto.

Una *rete di trasporto* (*transport network*) N è un grafo connesso, orientato, privo di cappi e di archi in parallelo che soddisfa le seguenti condizioni:

1. Vi è un solo vertice con grado di entrata zero; tale vertice è chiamato la *sorgente* (*source*) ed è indicato con s .
2. Vi è un solo vertice con grado di uscita zero; tale vertice è detto il *pozzo* (*sink*) ed è indicato con t .
3. Ad ogni arco orientato $e = (i, j)$ in N è associato un numero reale non negativo $c(e)$, chiamato la *capacità* dell'arco e . Per definizione, se non vi è nessun arco diretto da i a j si pone $c(e) = 0$.

Una rete di trasporto rappresenta un *modello* per il trasporto di un determinato “materiale” dal centro di produzione al punto di vendita attraverso le strade di comunicazione. La capacità di un arco può rappresentare ad esempio la massima velocità alla quale il materiale può essere trasportato lungo l’arco⁴.

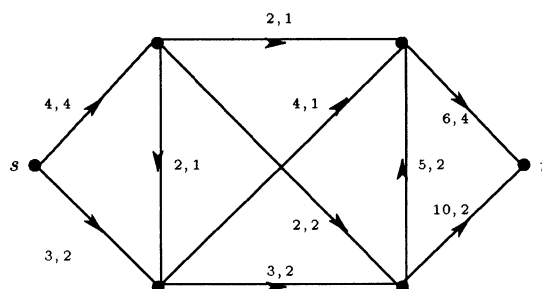


Figura B.29: Un esempio di flusso in una rete di trasporto.

Un *flusso* (flow) f in una rete di trasporto $N = (V, E)$ corrisponde all’assegnazione di un numero reale non negativo $f(e) = f(i, j)$ ad ogni arco $e = (i, j)$ in modo che siano soddisfatte le seguenti proprietà:

$$1. \quad f(i, j) \leq c(i, j) \quad \text{per ogni arco } (i, j) \text{ in } N \quad (\text{B.4})$$

$$2. \quad \sum_{\forall j} f(i, j) = \sum_{\forall j} f(j, i) \quad \text{per ogni } i \neq s, t \quad (\text{B.5})$$

Il valore $f(e)$ del flusso nell’arco e può essere interpretato come la velocità alla quale il materiale è trasportato lungo l’arco e sotto il flusso f . La condizione (B.4), chiamata il *vincolo di capacità*, impone che la velocità di flusso lungo ogni arco non possa superare la capacità dell’arco. La condizione (B.5), chiamata la *condizione di conservazione*, richiede che per ogni vertice i , eccetto la sorgente e il pozzo, la velocità alla quale il materiale è trasportato nel vertice i sia uguale alla velocità alla quale è trasportato fuori da i . Tale condizione è analoga alla legge di Kirchhoff per il flusso di una corrente elettrica in un circuito o alla condizione di incomprimibilità di un fluido⁵. Come illustrazione, in Figura B.29 è rappresentato un flusso in una rete di trasporto; in corrispondenza ad ogni arco e è riportata la coppia di numeri $(c(e), f(e))$.

Si definisce *valore* di un flusso f , indicato con $\text{val}(f)$, la quantità

$$\text{val}(f) = \sum_{\forall j} f(s, j) = (\text{per la proprietà di conservazione}) \sum_{\forall j} f(t, j)$$

Il *problema del massimo flusso* riguarda il calcolo del flusso f^* tale che

$$\text{val}(f) \leq \text{val}(f^*)$$

⁴Tra le possibili applicazioni, segnaliamo le reti elettriche, le reti di comunicazione telefonica, ma anche le reti di calcolatori, i circuiti elettronici stampati (chip VLSI).

⁵La teoria del flusso in una rete di trasporto sviluppata da Ford e Fulkerson nel 1956 fu la prima applicazione importante della teoria dei grafi nell’ambito della ricerca operativa.

per ogni flusso f in N . In altre parole, si tratta di trovare i numeri $f(i, j)$ che massimizzano la funzione $\text{val}(f)$ sotto i vincoli (B.4) e (B.5). Il flusso ottimale può essere caratterizzato nel seguente modo.

Consideriamo un sottoinsieme $A \subset V$ di vertici della rete, che contenga il pozzo t , ma *non* contenga la sorgente s : $t \in A$, $s \notin A$. L'insieme degli archi che hanno l'estremo terminale (soltanto) in A viene detto *sezione* (*cut*) della rete N secondo l'insieme A , ed è indicato con $S(A)$. Si chiama poi *capacità* $c(S)$ di una sezione S la somma delle capacità degli archi appartenenti ad S

$$c(S) := \sum_{u \in S} c(u)$$

Si può allora dimostrare che *il valore totale di un qualsiasi flusso è non superiore alla capacità di una qualsiasi sezione*. Se ne ricava che il massimo valore totale che può avere un flusso non supera il minimo valore che può avere la capacità di una sezione e quindi si ha che: *se esiste un flusso f_0 il cui valore totale sia uguale alla capacità $c(S_0)$ di una sezione S_0 , allora f_0 ha un valore totale massimo e S_0 ha capacità minima*. Su tale risultato si basa l'*algoritmo di Ford e Fulkerson* che rappresenta anche una dimostrazione costruttiva del seguente importante risultato noto come *teorema del massimo flusso e minima sezione* (*max-min cut theorem*).

Teorema B.1 *In ogni rete di trasporto N il valore totale massimo dei flussi è uguale alla capacità minima delle sezioni.*

Per un'analisi approfondita dello stato dell'arte degli algoritmi per la risoluzione del problema del massimo flusso e delle possibili applicazioni rinviando in particolare a [194].

If I toss a coin and get two heads,
does that mean it is two-headed?

Anonimo

Appendice C

Elementi di Probabilità e Statistica

Lo scopo di questa appendice è quello di introdurre e approfondire, mediante opportuni esempi e la risoluzione di problemi concreti, i concetti fondamentali del calcolo delle probabilità e della statistica. Per un opportuno approfondimento della teoria, di cui qui vengono richiamati gli elementi indispensabili, si rinvia in particolare a [42] e alla bibliografia ivi segnalata.

C.1 Calcolo delle probabilità

Dato un esperimento *casuale*¹, un concetto di base nella definizione della *probabilità* di un particolare risultato è quello di *spazio campionario* \mathcal{S} , definito come l'insieme di tutti gli esiti, ritenuti di interesse, dell'esperimento considerato. Gli elementi di \mathcal{S} sono chiamati gli *eventi elementari*. Gli esempi successivi illustrano alcuni tipi di spazi campionari.

C.1.1 Esempi di spazi campionari

- (1) Se l'esperimento consiste nel lancio di una moneta, allora

$$\mathcal{S} = \{T, C\}$$

ove T significa che l'esito del lancio è *testa* e C che è *croce*.

- (2) Se l'esperimento consiste nel lancio di un dado, allora

$$\mathcal{S} = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$$

ove l'esito i significa che sulla faccia superiore del dado è apparso il numero $i = 1, 2, 3, 4, 5, 6$.

- (3) Se l'esperimento consiste nel lancio di due monete, allora lo spazio campionario è costituito dai seguenti quattro elementi

$$\mathcal{S} = \{(T, T), (T, C), (C, T), (C, C)\}$$

ove, ad esempio, l'esito dell'esperimento è (T, C) se la prima moneta mostra testa e la seconda croce.

¹Un esperimento viene detto *casuale* (*random*, *aleatorio*) quando non è possibile prevedere in anticipo il risultato (*esito*, *outcome*), nel senso che pur essendo condotto nelle medesime condizioni esso può portare a risultati diversi.

- (4) Se l'esperimento consiste nel lancio di due dadi, allora lo spazio campionario consiste di 36 punti

$$\mathcal{S} = \left\{ \begin{array}{l} (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6) \\ (2, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6) \\ (3, 1), (3, 2), (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6) \\ (4, 1), (4, 2), (4, 3), (4, 4), (4, 5), (4, 6) \\ (5, 1), (5, 2), (5, 3), (5, 4), (5, 5), (5, 6) \\ (6, 1), (6, 2), (6, 3), (6, 4), (6, 5), (6, 6) \end{array} \right.$$

ove l'esito (i, j) si verifica quando appare i sul primo dado e j sul secondo.

- (5) Se l'esperimento consiste nella misura della durata (*lifetime*) di una apparecchiatura, allora lo spazio campionario può consistere dell'insieme di tutti i numeri reali non negativi, ossia

$$\mathcal{S} = [0, \infty)$$

In questo caso lo spazio campionario è detto *continuo*.

Un *evento* è un sottoinsieme qualunque E dello spazio campionario. Si dice che E si è verificato, o realizzato, quando l'esito dell'esperimento è un elemento di E . Alcuni esempi di eventi sono forniti di seguito.

- (1') Nell'Esempio (1), se $E = \{T\}$, allora E è l'evento che nel lancio della moneta si ottenga testa. Analogamente, se $E = \{C\}$, allora E è l'evento che nel lancio si ottenga croce.
- (2') Nell'Esempio (2), se $E = \{2\}$, allora E è l'evento che nel lancio del dado si ottenga la faccia con il numero due. Se $E = \{2, 4, 6\}$, allora E è l'evento che nel lancio del dado si ottenga un numero pari.
- (3') Nell'Esempio (3), se $E = \{(T, T), (T, C)\}$ allora E è l'evento che nel lancio delle due monete si ottenga testa dal lancio della prima moneta.
- (4') Nell'Esempio (4), se $E = \{(1, 6), (2, 5), (3, 4), (4, 3), (5, 2), (6, 1)\}$, allora E è l'evento che la somma dei risultati ottenuti con i due dadi sia sette.
- (5') Nell'Esempio (5), se $E = (3, 7)$ è l'evento che l'apparecchiatura duri tra 3 e 7 unità di tempo.

Per ogni coppia di eventi E_1 e E_2 di uno spazio campionario \mathcal{S} si definisce il nuovo evento $E_1 \cup E_2$ costituito da tutti i punti che sono o in E_1 o in E_2 oppure in entrambi. Ad esempio, nell'Esempio (2) se $E_1 = \{1, 3, 5\}$ e $E_2 = \{1, 2, 3\}$, allora

$$E_1 \cup E_2 = \{1, 2, 3, 5\}$$

e l'evento $E_1 \cup E_2$ si verifica (si realizza) se il risultato del lancio del dado è 1, oppure 2, oppure 3, oppure 5. L'evento $E_1 \cup E_2$ è detto l'*unione* dell'evento E_1 e dell'evento E_2 .

Analogamente, dati gli eventi E_1, E_2 , si definisce il nuovo evento $E_1 \cap E_2$ (indicato talvolta anche con $E_1 E_2$) come l'evento costituito da tutti i punti che sono *sia* in E_1 che in E_2 . Nell'esempio precedente si ha

$$E_1 \cap E_2 = \{1, 3\}$$

e l'evento $E_1 \cap E_2$, detto *intersezione* dei due eventi, si verifica se il risultato del lancio è 1, oppure 3. Quando $E_1 \cap E_2 = \emptyset$, ove \emptyset indica l'evento nullo, gli eventi E_1 e E_2 si dicono *mutuamente esclusivi*, intendendo dire che essi non possono verificarsi contemporaneamente. Ad esempio, in (1) gli eventi $E_1 = \{T\}$, $E_2 = \{C\}$ sono mutuamente esclusivi.

Infine, per ogni evento E si definisce il nuovo evento \overline{E} , denotato talvolta anche con E^c e indicato come il *complementare* di E , come l'evento costituito da tutti i punti nello spazio

campionario \mathcal{S} che non sono in E . Pertanto, \overline{E} si verifica se e solo se non si verifica E , e quindi $E \cap \overline{E} = \emptyset$. Nell'Esempio (4) se $E = \{(1, 6), (2, 5), (3, 4), (4, 3), (5, 2), (6, 1)\}$, allora \overline{E} si verifica se la somma dei dadi non è uguale a sette. Dal momento che l'esperimento deve fornire un punto dello spazio campionario, si avrà $\overline{\mathcal{S}} = \emptyset$ e $\mathcal{S} = E \cup \overline{E}$.

C.1.2 Probabilità definite su eventi

Dato un esperimento con spazio campionario \mathcal{S} , supponiamo che per ogni evento E di \mathcal{S} sia definito un numero reale $P(E)$ che verifica le seguenti tre condizioni

- (i) $0 \leq P(E) \leq 1$
- (ii) $P(\mathcal{S}) = 1$
- (iii) Per ogni successione di eventi E_1, E_2, \dots che sono mutuamente esclusivi, cioè tali che $E_i \cap E_j = \emptyset$ per $i \neq j$, allora

$$P\left(\bigcup_{i=1}^{\infty} E_i\right) = \sum_{i=1}^{\infty} P(E_i)$$

Il numero $P(E)$ rappresenta allora la *probabilità* dell'evento E .

Esempio C.1 Nell'esperimento del lancio della moneta, se si assume che una testa abbia la stessa possibilità di apparire di una croce, si può porre

$$P(\{T\}) = P(\{C\}) = \frac{1}{2}$$

D'altra parte, se la moneta fosse truccata e pensiamo che una testa abbia una possibilità doppia di apparire rispetto alla croce, dovremmo porre

$$P(\{T\}) = \frac{2}{3}, \quad P(\{C\}) = \frac{1}{3}$$

Esempio C.2 Nell'esperimento del lancio del dado, se pensiamo che il dado sia non truccato, tutte le facce hanno la stessa possibilità di apparire e quindi possiamo porre $P(\{i\}) = \frac{1}{6}$. Dalla (iii) si ha allora che la probabilità di ottenere un numero pari è data da

$$P(\{2, 4, 6\}) = P(\{2\}) + P(\{4\}) + P(\{6\}) = \frac{1}{2}$$

■

Dal momento che gli eventi E e \overline{E} sono mutuamente esclusivi e $E \cup \overline{E} = \mathcal{S}$, dalle proprietà (ii) e (iii) si ha la seguente formula

$$1 = P(\mathcal{S}) = P(E \cup \overline{E}) = P(E) + P(\overline{E}) \Rightarrow \boxed{P(E) + P(\overline{E}) = 1} \quad (\text{C.1})$$

che risulta utile nella risoluzione di diversi problemi, in quanto permette di trovare la probabilità di un evento a partire da quella del suo complementare.

Ricordiamo ora una formula per il calcolo della probabilità $P(E_1 \cup E_2)$. A tale scopo osserviamo che nella somma $P(E_1) + P(E_2)$, che fornisce la probabilità di tutti i punti in E_1 più la probabilità di tutti i punti in E_2 , i punti che sono in ambedue gli eventi E_1 e E_2 sono

contati due volte. Si ha quindi (cfr. Capitolo 3) $P(E_1) + P(E_2) = P(E_1 \cup E_2) + P(E_1 \cap E_2)$, o equivalentemente

$$P(E_1 \cup E_2) = P(E_1) + P(E_2) - P(E_1 \cap E_2) \quad (\text{C.2})$$

Nel caso particolare in cui gli eventi E_1 e E_2 siano mutuamente esclusivi si ha

$$P(E_1 \cup E_2) = P(E_1) + P(E_2) - P(\emptyset) = P(E_1) + P(E_2) \quad (\text{C.3})$$

Esempio C.3 Nell'esperimento di due lanci successivi di una moneta simmetrica (o, equivalentemente, nell'unico lancio di due monete simmetriche) lo spazio campionario è definito da $\mathcal{S} = \{(T, T), (T, C), (C, T), (C, C)\}$ e la probabilità di ottenere uno qualunque dei quattro punti dello spazio campionario è data da $1/4$. Se definiamo

$$E_1 = \{(T, T), (T, C)\}, \quad E_2 = \{(T, T), (C, T)\}$$

allora la probabilità dell'evento $E_1 \cup E_2$, che si verifica quando si ottiene testa o al primo lancio o al secondo, è data da

$$P(E_1 \cup E_2) = P(E_1) + P(E_2) - P(E_1 \cap E_2) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} - P(\{T, T\}) = 1 - \frac{1}{4} = \frac{3}{4}$$

Ovviamente, in questo caso tale probabilità può essere calcolata direttamente, osservando che

$$P(E_1 \cup E_2) = P(\{(T, T), (T, C), (C, T)\}) = \frac{3}{4}$$

■

La formula (C.2) può essere estesa con un ragionamento di induzione al caso dell'unione di più eventi. Si ha, ad esempio

$$\begin{aligned} P(E_1 \cup E_2 \cup E_3) &= P((E_1 \cup E_2) \cup E_3) = P(E_1) + P(E_2) + P(E_3) \\ &\quad - P(E_1 \cap E_2) - P(E_1 \cap E_3) - P(E_2 \cap E_3) + P(E_1 \cap E_2 \cap E_3) \end{aligned}$$

e più in generale si ha la seguente formula, detta *formula di inclusione-esclusione*

$$\begin{aligned} P(E_1 \cup E_2 \cup \dots \cup E_n) &= \sum_i P(E_i) - \sum_{i < j} P(E_i \cap E_j) + \sum_{i < j < k} P(E_i \cap E_j \cap E_k) \\ &\quad - \sum_{i < j < k < l} P(E_i \cap E_j \cap E_k \cap E_l) + \dots + (-1)^{n+1} P(E_1 \cap E_2 \dots \cap E_n) \end{aligned} \quad (\text{C.4})$$

Lasciamo come esercizio dimostrare che se E_1 e E_2 sono due eventi corrispondenti ad uno spazio campionario S , supposto per semplicità finito, e P una probabilità definita su S , si hanno i seguenti risultati

$$P(E_1 \cup E_2) \leq P(E_1) + P(E_2) \quad (\text{C.5})$$

$$P(E_1) \leq P(E_2) \quad \text{se } E_1 \subseteq E_2 \quad (\text{C.6})$$

$$P(E_1 \cap E_2) \geq 1 - P(\overline{E_1}) - P(\overline{E_2}) = P(E_1) + P(E_2) - 1 \quad (\text{C.7})$$

$$\max(P(E_1), P(E_2)) \leq P(E_1 \cup E_2) \leq \min(P(E_1) + P(E_2), 1) \quad (\text{C.8})$$

$$\min(P(E_1), P(E_2)) \geq P(E_1 \cap E_2) \geq \max(0, 1 - P(\overline{E_1}) - P(\overline{E_2})) \quad (\text{C.9})$$

C.1.3 Probabilità condizionata

Siano E_1 e E_2 due sottoinsiemi di uno spazio campionario \mathcal{S} , e supponiamo che $P(E_2) > 0$. Si definisce la *probabilità condizionata dell'evento E_1 dato E_2* , e si scrive $P(E_1 | E_2)$, ponendo

$$P(E_1 | E_2) = \frac{P(E_1 \cap E_2)}{P(E_2)} \quad (\text{C.10})$$

In altre parole, $P(E_1 | E_2)$ è la probabilità che si verifichi l'evento E_1 quando si sa che si è verificato l'evento E_2 . In maniera analoga, si definisce, nel caso in cui sia $P(E_1) > 0$, la probabilità condizionata $P(E_2 | E_1)$.

Osserviamo che se $E_1 \cap E_2 = \emptyset$, allora $P(E_2 | E_1) = 0$. In questo caso la conoscenza che E_1 si è verificato dice che E_2 non può avvenire. Se $E_2 \subset E_1$, allora $E_1 \cap E_2 = E_2$ e $P(E_2 | E_1) = P(E_2)/P(E_1) \geq P(E_2)$.

Consideriamo alcuni esempi illustrativi.

Esempio C.4 Supponiamo che uno studente affronti due esami e che la probabilità di passare il primo esame sia 0.6, mentre sia 0.8 quella di passare il secondo esame; inoltre, sia 0.5 la probabilità che egli passi ambedue gli esami. Si cerca la probabilità che egli passi almeno uno degli esami e la probabilità che sia bocciato in ambedue. Calcolare, inoltre, la probabilità che lo studente passi il secondo esame, supposto che abbia passato il primo esame, e analogamente la probabilità che passi il primo esame, supposto che abbia passato il secondo.

Indichiamo con E_1 , rispettivamente E_2 , l'evento corrispondente alla promozione al primo esame, rispettivamente al secondo esame. Allora $E_1 \cap E_2$ è l'evento che lo studente passi ambedue gli esami, e $E_1 \cup E_2$ è l'evento che egli passi almeno un esame. Si ha quindi

$$P(E_1 \cup E_2) = P(E_1) + P(E_2) - P(E_1 \cap E_2) = 0.6 + 0.8 - 0.5 = 0.9$$

L'evento $\overline{(E_1 \cup E_2)}$ è l'evento che lo studenti fallisca in ambedue gli esami. Si ha

$$P(\overline{(E_1 \cup E_2)}) = 1 - P(E_1 \cup E_2) = 1 - 0.9 = 0.1$$

La probabilità che lo studente passi il secondo esame, supposto che abbia passato il primo, è data da $P(E_2 | E_1)$, e quindi

$$P(E_2 | E_1) = \frac{P(E_1 \cap E_2)}{P(E_1)} = \frac{5}{6}$$

Analogamente, la probabilità che lo studente passi il primo esame, supposto che abbia passato il secondo, è data da $P(E_1 | E_2)$, ossia

$$P(E_1 | E_2) = \frac{P(E_1 \cap E_2)}{P(E_2)} = \frac{5}{8}$$

Come si vede, in generale $P(E_1 | E_2) \neq P(E_2 | E_1)$.

Esempio C.5 Supponiamo di conoscere che approssimativamente il 50% degli individui con età superiore ai 40 anni sia in sovrappeso, e che la percentuale di quelli che sono in sovrappeso e che hanno una malattia all'apparato circolatorio sia del 25%. La probabilità che un individuo scelto a caso con più di 40 anni e in sovrappeso (evento E_1) abbia una malattia all'apparato circolatorio (evento E_2), ossia la probabilità $P(E_2 | E_1)$, è data da $P(E_1 \cap E_2)/P(E_1) = (\frac{1}{4})/(\frac{1}{2}) = \frac{1}{2}$.

Esempio C.6 Nell'ipotesi che una famiglia abbia due figli, si cerca la probabilità condizionata che ambedue i figli siano maschi, sapendo che almeno uno di essi è maschio.

Assumiamo che lo spazio campionario \mathcal{S} sia dato da $\mathcal{S} = \{(m, m), (m, f), (f, m), (f, f)\}$, ove, ad esempio, (m, f) indica che il figlio più vecchio sia una femmina e il più giovane maschio, e che tutti gli elementi dello spazio siano ugualmente possibili.

Indichiamo con E_1 l'evento che ambedue i figli siano maschi, e con E_2 l'evento che almeno uno di essi sia maschio. Si ha allora

$$P(E_1 | E_2) = \frac{P(E_1 \cap E_2)}{P(E_2)} = \frac{P(\{(m, m)\})}{P(\{(m, m), (m, f), (f, m)\})} = \frac{\frac{1}{4}}{\frac{3}{4}} = \frac{1}{3}$$

Esempio C.7 La durata di una lampadina elettrica è misurata in ore di utilizzo. Prendiamo come spazio campionario l'intervallo $S := [0, \infty)$ e definiamo la probabilità sugli eventi A in S nel seguente modo

$$P(A) = \int_A \frac{1}{1000} e^{-(1/1000)x} dx$$

Se ad esempio A è l'evento che la lampadina abbia una durata di almeno 1500 ore, si ha

$$P(A) = P([1500, \infty)) = \int_{1500}^{\infty} \frac{1}{1000} e^{-(1/1000)x} dx = e^{-1.5}$$

mentre la probabilità dell'evento B che una lampadina abbia una durata di almeno 3000 ore nell'ipotesi che si sappia che sia già durata 1500 ore è data da

$$\begin{aligned} P(B | A) &= \frac{P(A \cap B)}{P(A)} = \frac{P([1500, \infty) \cap [3000, \infty))}{P([1500, \infty))} \\ &= \frac{\int_{3000}^{\infty} (1/1000) e^{-(1/1000)x} dx}{\int_{1500}^{\infty} (1/1000) e^{-(1/1000)x} dx} = \frac{e^{-3}}{e^{-1.5}} = e^{-1.5} \end{aligned}$$

■

Dalla definizione di probabilità condizionata si ricava

$$\begin{aligned} P(E_1 \cap E_2) &= P(E_1)P(E_2 | E_1), \text{ se } P(E_1) > 0 \\ P(E_1 \cap E_2) &= P(E_2)P(E_1 | E_2), \text{ se } P(E_2) > 0 \end{aligned}$$

In maniera analoga, nel caso in cui $P(E_1 \cap E_2) > 0$, si ha $P(E_1 \cap E_2 \cap E_3) = P(E_1)P(E_2 | E_1)P(E_3 | E_1 \cap E_2)$. Più in generale, si dimostra per induzione il seguente risultato, utile per calcolare la probabilità di intersezioni di eventi e noto come *regola della moltiplicazione* della probabilità

$$P(E_1 \cap E_2 \cap \dots \cap E_n) = P(E_1)P(E_2 | E_1)P(E_3 | E_1 \cap E_2) \dots P(E_n | E_1 \cap E_2 \cap \dots \cap E_{n-1}) \quad (\text{C.11})$$

Il risultato (C.11) è valido nel caso in cui si abbia $P(E_n | E_1 \cap E_2 \cap \dots \cap E_{n-1}) > 0$.

Esempio C.8 Supponiamo che da un'urna contenente sette palline nere e cinque bianche si estraggano due palline, senza sostituzione delle palline estratte (ossia, senza reinbussolamento). Calcolare la probabilità che ambedue le palline estratte siano nere, nell'ipotesi che ogni pallina nell'urna abbia la stessa possibilità di essere estratta.

Indichiamo con E_1 e E_2 rispettivamente gli eventi che la prima e la seconda pallina estratta sia nera. Ora, nell'ipotesi che la prima pallina estratta sia nera, rimangono sei palline nere e cinque bianche, e quindi $P(E_2 | E_1) = 6/11$. Dal momento che $P(E_1) = 7/12$, si ha

$$P(E_1 \cap E_2) = P(E_1)P(E_2 | E_1) = \frac{7}{12} \frac{6}{11} = \frac{42}{132}$$

C.1.4 Eventi indipendenti

Due eventi E_1 e E_2 sono detti essere *indipendenti* se

$$\boxed{P(E_1 \cap E_2) = P(E_1) P(E_2)} \quad (\text{C.12})$$

Dalla definizione (C.10) si ha che E_1 e E_2 sono indipendenti se $P(E_1 | E_2) = P(E_1)$ (che implica anche $P(E_2 | E_1) = P(E_2)$). In altre parole, E_1 e E_2 sono indipendenti se la conoscenza che E_2 si è verificato non influisce sulla probabilità che E_1 si verifichi. Due eventi E_1 e E_2 che non sono indipendenti sono detti essere *dipendenti*.

La definizione di indipendenza può essere estesa a più di due eventi. Gli eventi E_1, E_2, \dots, E_n sono detti essere indipendenti se per ogni insieme di indici distinti i_1, i_2, \dots, i_k si ha

$$P(E_{i_1} \cap E_{i_2} \cap \dots \cap E_{i_k}) = P(E_{i_1}) P(E_{i_2}) \dots P(E_{i_k})$$

Naturalmente, un insieme di eventi possono essere indipendenti a due a due, ma non essere indipendenti secondo la definizione precedente.

Esempio C.9 Con riferimento all'Esempio C.4, dal momento che $P(E_1 \cap E_2) = 0.5$ e $P(E_1) P(E_2) = 0.48$, i risultati per i due esami non sono indipendenti. In effetti, dal momento che $P(E_1 \cap E_2) > P(E_1)P(E_2)$, la promozione in uno degli esami può aiutare la prestazione dello studente nell'altro aumentando la sua fiducia.

Esempio C.10 Consideriamo il lancio di due dadi simmetrici. Sia E_1 l'evento che la somma dei due numeri ottenuti sia sei e C l'evento che il primo dado dia quattro. Allora

$$P(E_1 \cap C) = P(\{4, 2\}) = \frac{1}{36}, \quad P(E_1) P(C) = \frac{5}{36} \frac{1}{6} = \frac{5}{216}$$

e quindi E_1 e C non sono indipendenti. In effetti, se, ad esempio, il primo dado fornisce un sei, l'evento E_1 diventa impossibile.

D'altra parte, se indichiamo con E_2 l'evento che la somma dei dadi sia uguale a sette, si ha

$$P(E_2 \cap C) = P(\{4, 3\}) = \frac{1}{36}, \quad P(E_2) P(C) = \frac{6}{36} \frac{1}{6} = \frac{1}{36}$$

e quindi i due eventi sono indipendenti.

Esempio C.11 (affidabilità di sistemi) Con riferimento alla Figura C.1, consideriamo un sistema con n componenti connesse in *serie*, e che funziona se e solo se tutte le componenti sono efficienti. Si suppone inoltre che le componenti operino in maniera indipendente.

Sia E l'evento che il sistema sia funzionante e E_i l'evento che la componente i -ma operi efficientemente. Allora l'affidabilità di E è data da

$$P(E) = P\left(\bigcap_{i=1}^n E_i\right) = \prod_{i=1}^n P(E_i)$$

In particolare, se $n = 5$ e $P(E_i) = 0.9$, per ogni i , allora $P(E) = (0.9)^5 \approx 0.5905$.

Sempre con riferimento alla Figura C.1, consideriamo un sistema connesso in *parallelo*. Il sistema è funzionante se e solo se almeno una delle componenti è efficiente. Ne segue che $E = \bigcup_{i=1}^k E_i$, e l'affidabilità di E è data da

$$\begin{aligned} P(E) &= P\left(\bigcup_{i=1}^k E_i\right) = 1 - P\left(\bigcap_{i=1}^k \bar{E}_i\right) \\ &= 1 - \prod_{i=1}^k P(\bar{E}_i) = 1 - \prod_{i=1}^k [1 - P(E_i)] \end{aligned}$$

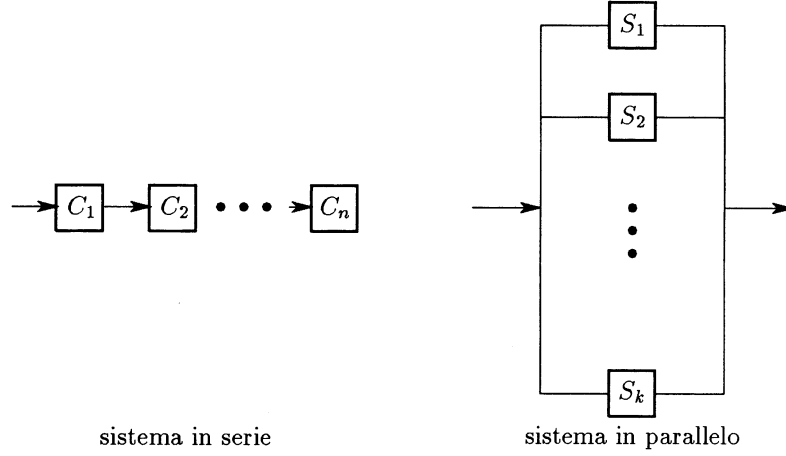


Figura C.1: Illustrazione dell'Esempio C.11.

In particolare, se $k = 5$ e $P(E_i) = 0.9$, allora $P(E) = 1 - (0.1)^5 = 0.9999$. ■

Si può dimostrare facilmente il seguente risultato.

Proposizione C.1 *Se E_1 e E_2 sono due eventi indipendenti, allora sono indipendenti i due eventi E_1 e \overline{E}_2 , come pure gli eventi \overline{E}_1 , E_2 e $\overline{E}_1, \overline{E}_2$.*

Considerando, come esemplificazione, gli insiemi $\overline{E}_1, \overline{E}_2$, si ha $\overline{E}_1 \cap \overline{E}_2 = \overline{E_1 \cup E_2}$, e dal momento che E_1 e E_2 sono indipendenti

$$\begin{aligned} P(\overline{E}_1 \cap \overline{E}_2) &= 1 - P(E_1 \cup E_2) = 1 - (P(E_1) + P(E_2) - P(E_1 \cap E_2)) = 1 - P(E_1) \\ &\quad - P(E_2) + P(E_1)P(E_2) = (1 - P(E_1))(1 - P(E_2)) = P(\overline{E}_1)P(\overline{E}_2) \end{aligned}$$

C.1.5 Teorema di Bayes

Dati gli eventi E_1 e E_2 , si può esprimere E_1 nella seguente forma

$$E_1 = (E_1 \cap E_2) \cup (E_1 \cap \overline{E}_2)$$

da cui, essendo gli eventi $E_1 \cap E_2$ e $E_1 \cap \overline{E}_2$ mutuamente esclusivi, si ha

$$\begin{aligned} P(E_1) &= P(E_1 \cap E_2) + P(E_1 \cap \overline{E}_2) = P(E_1 | E_2)P(E_2) + P(E_1 | \overline{E}_2)P(\overline{E}_2) \\ &= P(E_1 | E_2)P(E_2) + P(E_1 | \overline{E}_2)(1 - P(E_2)) \end{aligned} \quad (C.13)$$

Esempio C.12 Consideriamo il seguente esperimento. Si lancia una moneta simmetrica e, se esce testa, si estrae una pallina da un'urna contenente due palline bianche e sette palline nere, mentre se esce croce la pallina viene estratta da una seconda urna contenente cinque palline bianche e sei nere. Si vuole conoscere la probabilità che il risultato del lancio della moneta sia testa sapendo che è stata estratta una pallina bianca.

Sia B l'evento che sia stata estratta una pallina bianca e T l'evento che nel lancio della moneta si abbia testa. La probabilità richiesta è la probabilità condizionata $P(T | B)$ e può essere calcolata nel seguente modo.

$$\begin{aligned} P(T | B) &= \frac{P(T \cap B)}{P(B)} = \frac{P(B | T)P(T)}{P(B)} \\ &= \frac{P(B | T)P(T)}{P(B | T)P(T) + P(B | \bar{T})P(\bar{T})} = \frac{\frac{2}{9} \times \frac{1}{2}}{\frac{2}{9} \times \frac{1}{2} + \frac{5}{11} \times \frac{1}{2}} = \frac{22}{67} \end{aligned}$$

■

La formula (C.13) può essere generalizzata nel seguente modo. Supponiamo che E_1, E_2, \dots, E_n siano mutuamente esclusivi, con $P(E_i) > 0$ e tali che $\cup_{i=1}^n E_i = \mathcal{S}$, ove \mathcal{S} è lo spazio campionario. In altre parole, si verifica esattamente uno ed uno solo degli eventi E_i ; si dice anche che gli eventi E_i costituiscono una *partizione* dello spazio campionario \mathcal{S} . Se E è un evento, con $P(E) > 0$, scrivendo

$$E = \bigcup_{i=1}^n E \cap E_i$$

e utilizzando il fatto che gli eventi $E \cap E_i, i = 1, \dots, n$ sono mutuamente esclusivi, si ha la seguente formula, nota come *legge della probabilità totale*

$$P(E) = \sum_{i=1}^n P(E \cap E_i) = \sum_{i=1}^n P(E | E_i)P(E_i) \quad (\text{C.14})$$

Essa stabilisce che $P(E)$ è uguale a una media pesata di $P(E | E_i)$, ogni termine essendo pesato dalla probabilità dell'evento rispetto al quale l'evento E è condizionato. La formula può essere estesa opportunamente al caso di un insieme numerabile di eventi E_1, E_2, \dots

Supponiamo ora che l'evento E si sia verificato e di essere interessati a determinare quale degli eventi E_j si è pure verificato, ossia, più precisamente, a calcolare la probabilità condizionata $P(E_j | E)$. Dalla formula (C.14) si ha

$$P(E_j | E) = \frac{P(E \cap E_j)}{P(E)} = \frac{P(E | E_j)P(E_j)}{\sum_{i=1}^n P(E | E_i)P(E_i)} \quad (\text{C.15})$$

La formula (C.15) è nota come *formula di Bayes*.

Ambedue le formule (C.14) e (C.15) sono utili nel descrivere gli esperimenti che procedono in due fasi ed hanno la proprietà che il meccanismo di aleatorietà della seconda fase è determinato dal risultato della prima fase dell'esperimento. Tali esperimenti sono anche chiamati *esperimenti composti*. Nell'applicazione delle formule precedenti agli esperimenti composti, E_j rappresentano i possibili risultati della prima fase dell'esperimento e $P(E | E_j)$ descrive il meccanismo di aleatorietà della seconda fase sotto l'ipotesi che E_j si sia verificato nella prima fase.

Le probabilità $P(E_j)$ sono anche chiamate *probabilità a priori*, mentre le probabilità condizionate $P(E_j | E)$ sono note come *probabilità a posteriori*. Tali denominazioni derivano dal fatto che in certe applicazioni $P(E_j)$ sono probabilità soggettive che rappresentano la nostra opinione prima dell'esperimento, mentre le probabilità $P(E_j | E)$ possono essere interpretate

come la descrizione della nostra opinione dopo che sono stati effettuati alcuni esperimenti e si è verificato l'evento E . In altre parole, *la formula di Bayes può essere considerata come un algoritmo per cambiare la nostra opinione sulla base di risultati sperimentali*. Tale aspetto sarà illustrato nel seguito dalla risoluzione di opportuni problemi.

Esempio C.13 Supponendo che la probabilità che una famiglia abbia esattamente n figli sia data da 2^{-n} , $n = 1, 2, \dots$, e che le 2^n permutazioni dei sessi di n figli abbiano la stessa possibilità di verificarsi, si cerca la probabilità che una famiglia non abbia figli maschi. Sia E l'evento che la famiglia non abbia figli maschi, e sia E_n l'evento che essa abbia esattamente n figli. Allora, per ipotesi $P(E_n) = 2^{-n}$, e naturalmente $P(E | E_n) = 2^{-n}$ per ogni $n = 1, 2, \dots$ (in effetti, dato E_n , l'evento E richiede che la famiglia abbia n femmine e la probabilità di tale evento è appunto $1/2^n$). Dalla formula (C.14) si ha

$$\begin{aligned} P(E) &= \sum_{n=1}^{\infty} P(E | E_n) P(E_n) = \sum_{n=1}^{\infty} 2^{-n} \times 2^{-n} = \frac{1}{4} \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{1}{4}\right)^n \\ &= \frac{1}{4} \frac{1}{1 - \frac{1}{4}} = \frac{1}{4} \times \frac{4}{3} = \frac{1}{3} \end{aligned}$$

La probabilità condizionata che una famiglia abbia n figli, sapendo che essa non ha figli maschi, è

$$P(E_n | E) = \frac{P(E | E_n) P(E_n)}{P(E)} = 3 \times 4^{-n}, \quad n = 1, 2, \dots$$

Esempio C.14 Supponiamo che i possessori di patente automobilistica di una determinata regione siano raggruppati a seconda dell'età in quattro gruppi, le cui percentuali sono rappresentate nella successiva tabella

gruppo	età	% patentati	% incidenti
1	18–25	12.2%	6.8%
2	26–45	38.7%	4.1%
3	46–65	31.5%	6.0%
4	66–	17.6%	8.0%

Nell'ultima colonna sono rappresentate le percentuali entro ciascun gruppo dei guidatori che hanno avuto incidenti.

Si vuole calcolare la percentuale dei guidatori che hanno avuto incidenti e inoltre la percentuale dei guidatori che hanno avuto incidenti e che sono sopra i 65 anni. Sia E l'evento che un guidatore scelto a caso abbia avuto un incidente, e E_j l'evento che un guidatore scelto a caso sia nel gruppo j , $j = 1, 2, 3, 4$. Il problema chiede di calcolare rispettivamente $P(E)$ e $P(E_4 | E)$. Ora, $P(E_j)$ e $P(E | E_k)$ sono date rispettivamente nella seconda e nella terza colonna della tabella. Allora, $P(E) = P(E | E_1)P(E_1) + \dots + P(E | E_4)P(E_4) = [(6.8)(12.2) + \dots + (8.0)(17.6)]/(100 \times 100) = 5.75\%$ e $P(E | E_4)P(E_4)/P(E) = 24.48\%$.

C.1.6 Alcune applicazioni

I problemi analizzati in questo paragrafo illustrano, a vari livelli di difficoltà e in differenti situazioni, i concetti introdotti nei paragrafi precedenti. Salvo avviso contrario, si farà l'ipotesi di probabilità uniforme, ossia che gli eventi elementari (gli elementi dello spazio campionario \mathcal{S}) abbiano la stessa possibilità di verificarsi.

Problema C.1 *Un paragrafo di un libro contiene 8 parole di una lettera, 12 di due lettere, 20 di tre lettere, 25 di quattro lettere, 60 di cinque o più lettere. Nell'ipotesi di scegliere a caso una parola, determinare la probabilità che la parola abbia*

- a) più di tre lettere;
- b) almeno tre lettere;
- c) esattamente tre lettere;

SOLUZIONE. Lo spazio campionario è dato da

$$\mathcal{S} = \{x \mid x \text{ è una parola del paragrafo}\}$$

ed è costituito da 125 eventi elementari. La probabilità di considerare una parola qualsiasi è allora $1/125$. Gli eventi da esaminare sono i seguenti

$$\begin{aligned} E_1 &= \{x \mid x \text{ è una parola con più di tre lettere}\} \\ E_2 &= \{x \mid x \text{ è una parola con almeno tre lettere}\} \\ E_3 &= \{x \mid x \text{ è una parola con esattamente tre lettere}\} \end{aligned}$$

Dalla definizione di probabilità si ha

$$P(E_1) = \frac{85}{125} = 0.68; \quad P(E_2) = \frac{105}{125} = 0.84; \quad P(E_3) = \frac{20}{125} = 0.16$$

Problema C.2 *Un'urna contiene 5 palline, due bianche e tre rosse. Calcolare la probabilità che estraendo due palline contemporaneamente queste siano dello stesso colore.*

SOLUZIONE. Indicando con E_2 l'evento corrispondente all'estrazione di 2 palline bianche e con G_2 l'evento corrispondente all'estrazione di due palline rosse, si ha

$$P(E_2) = \frac{\binom{2}{2}}{\binom{5}{2}} = \frac{1}{10}; \quad P(G_2) = \frac{\binom{3}{2}}{\binom{5}{2}} = \frac{3}{10}$$

Essendo i due eventi E_2 e G_2 disgiunti, si ha

$$P(E_2 \cup G_2) = P(E_2) + P(G_2) = \frac{4}{10} = \frac{2}{5}$$

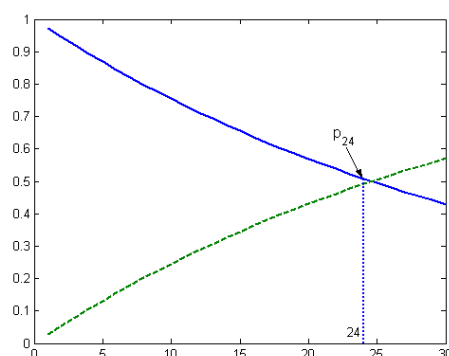
Problema C.3 *Un cacciatore colpisce un bersaglio in media una volta su tre. Si cerca la probabilità che colpisca il bersaglio in tre colpi.*

SOLUZIONE. Assumendo $\frac{1}{3}$ come probabilità di colpire il bersaglio con un tiro, la probabilità dell'evento $E = \{\text{il bersaglio è colpito almeno una volta in tre colpi}\}$ è data da $P(E) = 1 - P(\overline{E})$, ove \overline{E} è l'evento che il bersaglio non venga colpito nessuna volta. Ritenendo i successivi colpi indipendenti, si ha per la regola del prodotto $P(\overline{E}) = (\frac{2}{3})^3$. In conclusione

$$P(E) = 1 - \left(\frac{2}{3}\right)^3 = \frac{19}{27} \approx 0.7037$$

In maniera analoga, si trova che la probabilità di colpire il bersaglio con due colpi è data da ≈ 0.5556 e con quattro colpi da ≈ 0.8025 .

Problema C.4 *Esaminare se in 24 lanci di due dadi non truccati è più probabile l'evento $E = \text{"che non si presentino nessun doppio sei"}$ oppure l'evento complementare $\overline{E} = \text{"si presentino almeno un doppio sei"}$.*



n	p_n	$1 - p_n$
1	0.9722	0.0278
5	0.8686	0.1314
10	0.7545	0.2455
15	0.6554	0.3446
20	0.5693	0.4307
22	0.5381	0.4619
23	0.5231	0.4769
24	0.5086	0.4914
25	0.4945	0.5055
26	0.4807	0.5193
27	0.4674	0.5326

Figura C.2: Probabilità p_n che in n lanci di 2 dadi non truccati non si presenti alcun doppio sei.

SOLUZIONE. Si tratta di una questione “storica” posta dal Cavalier de Méré intorno al 1650. La probabilità di nessun doppio sei in n lanci di due dadi non truccati è data da $p_n = (35/36)^n$. In Figura C.2 la probabilità p_n è rappresentata per alcuni valori di n . Si vede in particolare che per $n = 24$ si ha $p_{24} = 0.5086$, e quindi l’evento E presenta una probabilità maggiore.

Problema C.5 *La durata di una batteria può essere descritta dalla seguente assegnazione di probabilità*

$$P(A) = \frac{1}{\lambda} \int_A e^{-x/\lambda} dx$$

ove A indica un intervallo della semiretta $[0, \infty)$ e $\lambda > 0$ è una costante assegnata. La probabilità che una batteria si scarichi dopo un tempo assegnato t è allora data da

$$P(t, \infty) = \frac{1}{\lambda} \int_t^\infty e^{-x/\lambda} dx, \quad t \geq 0$$

Calcolare la probabilità che almeno una di un gruppo di cinque batterie identiche, e i cui tempi di durata sono supposti indipendenti, sia ancora carica dopo un tempo fissato t_0 .

SOLUZIONE. Il seguente integrale

$$\frac{1}{\lambda} \int_0^{t_0} e^{-x/\lambda} dx = 1 - e^{-t_0/\lambda}$$

fornisce la probabilità che la durata di una batteria sia compresa nell’intervallo $[0, t_0]$. Pertanto, $(1 - e^{-t_0/\lambda})^5$ rappresenta la probabilità che tutte e cinque le batterie abbiano una durata in $[0, t_0]$. La soluzione richiesta è allora data da $1 - (1 - e^{-t_0/\lambda})^5$.

Problema C.6 *Un recipiente è composto da due compartimenti A e B , di volume rispettivamente V_A e V_B . Determinare la probabilità che una determinata molecola di un gas perfetto si trovi nel compartimento A , e la probabilità che tutte le N molecole si trovino in A .*

SOLUZIONE. La probabilità P che una molecola fissata si trovi in A è data da

$$P = \frac{V_A}{V_A + V_B}$$

e quindi la probabilità che tutte le N molecole si trovino in A è data da P^N , naturalmente nell’ipotesi che non vi siano forze di attrazione o di repulsione tra le molecole.

Problema C.7 La Tabella C.1, un esempio di “tabella di mortalità” (cfr. per maggiori dettagli il successivo Capitolo 9), riporta la probabilità di morte alle diverse età. A partire da tale tabella, calcolare la probabilità che un individuo di 20 anni muoia prima di raggiungere i 30 anni.

età	probabilità di morte (%)
0–10	3.23
10–20	0.65
20–30	1.21
30–40	1.84
40–50	4.31
50–60	9.69
60–70	18.21
70–80	27.28
oltre 80	33.58
totale	100.00

Tabella C.1: Tavola di mortalità.

SOLUZIONE. Lo spazio campionario è costituito dagli eventi elementari: “morti nel primo decennio”, “morti nel secondo decennio”, eccetera. La probabilità richiesta dal problema è una probabilità condizionata, in quanto si deve tenere conto che l’individuo è già sopravvissuto per due decenni.

Indicato allora con E_1 l’evento “morti dopo il secondo decennio” e con E_2 l’evento “morti entro il terzo decennio”, si deve calcolare la probabilità condizionata $P(E_2 | E_1)$. Si ha pertanto

$$P(E_2 | E_1) = \frac{P(E_1 \cap E_2)}{P(E_1)} = \frac{1.21}{1.21 + 1.84 + \dots + 33.58} = \frac{1.21}{96.12} \approx 0.0126 = 1.26\%$$

Procedendo in modo analogo, si trova che la probabilità che un individuo di 80 anni deceda negli anni successivi è, come ovvio, uguale a 1 (in tale caso $E_1 \cap E_2 = E_1$).

Problema C.8 Tenendo presente la seguente tabella di sopravvivenza

età x	p_x
70	0.9492
71	0.9444
72	0.9391

calcolare la probabilità che un uomo di 70 anni ne raggiunga 72.

SOLUZIONE. La tabella fornisce, più precisamente, la probabilità condizionata di sopravvivenza; ossia, p_{70} è la probabilità che un uomo di 70 anni viva fino a 71, p_{71} è la probabilità che un uomo di 71 anni viva fino a 72, eccetera.

Se indichiamo con E_1 l’evento che un uomo di 70 anni viva fino a 71 e con E_2 l’evento che un uomo di 71 anni viva fino a 72, il problema chiede il calcolo della probabilità $P(E_1 \cap E_2)$, ossia la probabilità di raggiungere sia 71 che 72 anni. Utilizzando la regola di moltiplicazione si ha allora

$$P(E_1 \cap E_2) = P(E_1) P(E_2 | E_1) = 0.9492 \times 0.9444 \approx 0.8964$$

Problema C.9 La Tabella C.2 riporta l’incidenza del daltonismo per il rosso-verde in una popolazione umana. Nell’ipotesi che le frequenze riportate possano essere assunte come probabilità, calcolare la percentuale dei daltonici nei maschi e rispettivamente nelle femmine. Indicare se i risultati della tabella mostrano una dipendenza del daltonismo dal sesso.

	maschio (M)	femmina (F)	totale
daltonico (D)	4.23%	0.65%	4.88%
normale (N)	48.48%	46.64%	95.12%
totale	52.71%	47.29%	100.00%

Tabella C.2: Incidenza del daltonismo per il rosso-verde in una popolazione umana.

SOLUZIONE. Possiamo considerare come spazio campionario l'insieme

$$\mathcal{S} = \{DM, DF, NM, NF\}$$

Le corrispondenti probabilità verificano gli assiomi richiesti; in particolare sono numeri compresi tra lo 0% e il 100% e hanno per somma 100%. Si possono considerare differenti eventi composti. In particolare l'evento composto $\{\text{daltonico}\} \equiv \{DM, DF\}$ ha probabilità 4.88%; Analogamente, l'evento composto $\{\text{maschio}\} \equiv \{DM, NM\}$ ha probabilità 52.71%.

Per calcolare l'incidenza del daltonismo nei maschi, si può utilizzare la formula della probabilità condizionata

$$P(D | M) = \frac{P(D \cap M)}{P(M)} = \frac{4.23\%}{52.71\%} \approx 0.0803 = 8.03\%$$

Analogamente si trova che l'incidenza nelle femmine $P(D | F) = 0.0137 = 1.37\%$.

Dal momento che $P(D | M) = 8.03\% \neq P(D) = 4.88\%$, si ricava che il daltonismo non è stocasticamente indipendente dal sesso.

Problema C.10 Nella duplicazione del DNA, possono verificarsi degli errori che portano a mutazioni osservabili nell'organismo. Spesso tali errori sono indotti da elementi chimici. Supponiamo che una colonia di batteri in riproduzione sia esposta a una sostanza chimica che ha una probabilità 0.4 di indurre un errore nella replicazione. Si suppone, comunque, che il 65% degli errori siano "silenti" nel senso che non portano a una mutazione osservabile. Calcolare la probabilità di osservare una colonia con mutazioni.

SOLUZIONE. Indichiamo con E_1 l'evento corrispondente al verificarsi di un errore e con E_2 l'evento che la mutazione sia osservabile. Il problema richiede il calcolo della probabilità $P(E_1 \cap E_2)$. Si ha

$$P(E_1 \cap E_2) = P(E_2 | E_1) P(E_1) = 0.35 \times 0.4 = 0.14$$

Problema C.11 Consideriamo l'inquinamento dei fiumi dovuto a sostanze organiche. Dal momento che la maggior parte dei materiali organici sono degradati da batteri che richiedono ossigeno, un eccesso di materiali organici può portare ad un esaurimento di ossigeno disponibile, e questo fatto può essere dannoso per gli altri organismi che vivono nell'acqua. La richiesta di ossigeno da parte dei batteri è chiamata BOD (biological oxygen demand). Supponiamo che tra i corsi d'acqua che si trovano in vicinanza di complessi industriali il 35% abbia un alto livello di BOD, il 10% abbia un alto livello di acidità, e il 4% presenti ambedue le caratteristiche. Esaminare se l'evento E_1 che un corso d'acqua abbia un alto livello BOD e l'evento E_2 che abbia un livello alto di acidità sono indipendenti. Calcolare inoltre la probabilità che un corso d'acqua abbia un livello alto di acidità, dato che esso ha un livello alto di BOD.

SOLUZIONE. Si ha $P(E_1 \cap E_2) = 0.04$, mentre $P(E_1) P(E_2) = (0.35) 0.10 = 0.035$, e quindi gli eventi non sono indipendenti.

La seconda domanda richiede il calcolo della probabilità condizionata

$$P(E_2 | E_1) = \frac{P(E_1 \cap E_2)}{P(E_1)} = \frac{0.04}{0.35} \approx 0.1143$$

Problema C.12 Supponiamo che tra gli individui di una determinata popolazione la frequenza dei gruppi sanguigni sia quella risultante dalla seguente tabella

gruppo	frequenza
O	52%
A	32%
B	10%
AB	6%

- (i) Calcolare la probabilità che, scelti due individui a caso, questi abbiano lo stesso gruppo sanguigno.
- (ii) Sapendo che sono possibili le seguenti trasfusioni di sangue
- dal gruppo O a tutti i gruppi
 - dal gruppo A ai gruppi A, AB
 - dal gruppo B ai gruppi B, AB
 - dal gruppo AB al gruppo AB
- calcolare la probabilità che un individuo scelto a caso possa donare il proprio sangue ad un secondo individuo, pure scelto a caso.

SOLUZIONE. L'evento che due individui scelti a caso abbiano lo stesso gruppo sanguigno si verifica quando si hanno le seguenti coppie di individui $O \times O$, $A \times A$, $B \times B$, $AB \times AB$. Pertanto la probabilità richiesta è data da

$$\left(\frac{52}{100}\right)^2 + \left(\frac{32}{100}\right)^2 + \left(\frac{10}{100}\right)^2 + \left(\frac{6}{100}\right)^2 \approx 0.3864$$

Per rispondere alla domanda (ii) notiamo che l'evento { la trasfusione di sangue è possibile } si verifica quando o il primo individuo è di gruppo O, oppure quando è di gruppo A e il secondo è di gruppo A oppure di gruppo AB, oppure il primo individuo è di gruppo B e il secondo individuo è di gruppo B o di gruppo AB, oppure infine quando il primo individuo è di gruppo AB e pure il secondo individuo è di gruppo AB. La probabilità richiesta è allora data da

$$\frac{52}{100} + \frac{32}{100} \left(\frac{32}{100} + \frac{6}{100} \right) + \frac{10}{100} \left(\frac{10}{100} + \frac{6}{100} \right) + \left(\frac{6}{100} \right)^2 \approx 0.6612$$

Problema C.13 Supponiamo che di tutti i pazienti di cancro, 52% siano maschi e che per i maschi la sopravvivenza di almeno 5 anni sia del 35%. Calcolare la probabilità che un malato di cancro scelto a caso sia un maschio e sopravviva per almeno 5 anni.

SOLUZIONE. Indichiamo con E_1 l'evento che il paziente scelto a caso sia un maschio e con E_2 l'evento che il paziente scelto a caso sopravviva almeno 5 anni. Dalla formula di moltiplicazione si ha

$$P(E_1 \cap E_2) = P(E_2 | E_1) P(E_1) = \frac{35}{100} \frac{52}{100} = 0.182$$

Problema C.14 A partire da dati statistici, si conosce che la percentuale dei fumatori abituali in una determinata popolazione è il 30%. Inoltre, è noto che il 6% dei decessi avviene a causa di tumore ai polmoni, e che tra quanti sono deceduti a causa di un tumore ai polmoni, il 70% erano fumatori abituali.

Calcolare la probabilità che un fumatore abituale deceda per tumore al polmone.

SOLUZIONE. Indicato con T l'evento "affetto da tumore al polmone", e con F l'evento "fumatore abituale", il problema chiede il calcolo della probabilità condizionata $P(T | F)$. Dai dati del problema si ha $P(T) = 0.06$, $P(F) = 0.3$, ed inoltre $P(F | T) = 0.7$, da cui

$$P(T \cap F) = P(F | T) P(T) = 0.7 \times 0.06$$

Si ha pertanto

$$P(T | F) = \frac{P(T \cap F)}{P(F)} = \frac{0.7 \times 0.06}{0.3} = 0.14 = 14\%$$

Problema C.15 Una pallina è stata trasferita da un'urna contenente due palline bianche e due palline nere ad un'altra contenente tre palline bianche e due nere. Dalla seconda urna viene estratta una pallina bianca. Calcolare la probabilità che la pallina trasferita sia bianca.

SOLUZIONE. Indichiamo con E_1 , rispettivamente E_2 , l'evento del trasferimento di una pallina bianca, rispettivamente nera, e con E l'evento dell'estrazione di una pallina bianca dalla seconda urna. Si ha

$$P(E_1 | E) = \frac{P(E_1)P(E | E_1)}{\sum_{i=1}^2 P(E_i)P(E | E_i)}$$

Ora

$$P(E_1) = \frac{1}{2}, \quad P(E | E_1) = \frac{2}{3}, \quad P(E_2) = \frac{1}{2}, \quad P(E | E_2) = \frac{1}{2}$$

Pertanto

$$P(E_1 | E) = \frac{1/2 \times 2/3}{(1/2 \times 2/3) + (1/2 \times 1/2)} = \frac{4}{7}$$

Problema C.16 Supponiamo che quindici pazienti siano utilizzati, come test, rispettivamente, su un farmaco noto, su un farmaco sperimentale, e su un placebo. Calcolare il numero dei differenti modi nei quali i tre trattamenti possono essere assegnati ai 15 pazienti, e quindi la probabilità che una assegnazione a caso dei trattamenti corrisponda a una distribuzione nella quale 10 pazienti ricevono il placebo, 3 il farmaco sperimentale e 2 il farmaco tradizionale.

SOLUZIONE. Il numero dei differenti modi corrisponde al numero delle disposizioni con ripetizione di 3 oggetti a gruppi di 15, ed è quindi dato da $3^{15} = 14\,348\,907$. Per determinare la probabilità richiesta, occorre calcolare il numero dei casi favorevoli, che corrisponde al numero delle permutazioni di 15 oggetti, dei quali 10 di tipo 1, ossia indistinguibili tra loro, 3 di tipo 2 e 2 di tipo 3. La probabilità richiesta è quindi data dal seguente rapporto

$$P = \frac{\frac{15!}{10!3!2!}}{3^{15}} = \frac{30\,030}{14\,348\,907} \approx 0.0021$$

Problema C.17 Si supponga di sapere che il 15% della popolazione adulta sia affetta da ipertensione, ma che il 75% di tutti gli adulti sia personalmente convinto di non avere tale problema. Si supponga anche che il 6% della popolazione abbia l'ipertensione ma non pensi che la malattia sia presente. Calcolare la probabilità che la malattia sia effettivamente presente in un paziente adulto che afferma di non avere l'ipertensione e la probabilità che un paziente sospetti la presenza della malattia, quando la malattia è effettivamente presente.

SOLUZIONE. Indichiamo con E_1 l'evento che il paziente non creda che la malattia sia presente e con E_2 l'evento corrispondente alla presenza della malattia. Si ha $P(E_1) = 0.75$, $P(E_2) = 0.15$ e $P(E_1 \cap E_2) = 0.06$. La prima domanda chiede di calcolare la probabilità condizionata $P(E_2 | E_1)$. Dalla definizione si ha

$$P(E_2 | E_1) = \frac{P(E_1 \cap E_2)}{P(E_1)} = \frac{0.06}{0.75} = 0.08$$

Vi è quindi una probabilità dell'8% che un paziente che pensa di non avere problemi con l'ipertensione, abbia in effetti la malattia.

La seconda questione richiede di calcolare la probabilità condizionata $P(\overline{E}_1 | E_2)$. Osservando che $P(E_2) = P(\overline{E}_1 \cap E_2) + P(E_1 \cap E_2)$, si ha

$$P(\overline{E}_1 | E_2) = \frac{P(\overline{E}_1 \cap E_2)}{P(E_2)} = \frac{0.15 - 0.06}{0.15} = 0.60$$

ossia, se il paziente esprime l'opinione di avere l'ipertensione, vi è una probabilità del 60% che abbia ragione.

Problema C.18 *Il due per cento di una popolazione ha il diabete. Di queste, solo una metà è a conoscenza della propria condizione. Calcolare la probabilità che un individuo scelto a caso abbia il diabete, ma non ne sia a conoscenza.*

SOLUZIONE. Indichiamo con E_1 l'evento che un individuo scelto a caso abbia il diabete e con E_2 che non ne sia a conoscenza. Il problema richiede il calcolo di $P(E_1 \cap E_2)$. Dai dati del problema si ha $P(E_2 | E_1) = 1/2$ e $P(E_1) = 0.02$. Pertanto

$$P(E_1 \cap E_2) = P(E_2 | E_1) P(E_1) = 0.5 \times 0.02 = 0.01$$

Problema C.19 *Due persone (1 e 2) lanciano alternativamente un dado non truccato; vince chi ottiene per primo un 6. Calcolare la probabilità che vinca chi inizia il gioco.*

SOLUZIONE. Anche se il problema può essere risolto direttamente, l'utilizzo dell'idea della *ricorsione* permette di ottenere il risultato più semplicemente.

primo metodo Indichiamo con p_1 la probabilità che vinca 1. O egli vince al primo lancio (probabilità $\frac{1}{6}$), oppure per vincere ha bisogno di un numero superiore di lanci. Nel secondo caso significa che nessun giocatore ha ottenuto un 6 al primo tentativo (probabilità $\frac{5}{6} \times \frac{5}{6}$), dopo di che è come se il gioco cominciasse di nuovo. Allora

$$p_1 = \frac{1}{6} + \frac{5}{6} \times \frac{5}{6} \times p_1$$

Risolvendo l'equazione precedente, si ottiene $p_1 = \frac{6}{11}$.

secondo metodo Indichiamo con p_2 la probabilità che vinca 2. Affinché questi vinca è necessario che il giocatore 1 non ottenga un 6 al primo lancio. Successivamente, è come se il giocatore 2 fosse il primo giocatore. Quindi

$$p_2 = \frac{5}{6} p_1$$

Il valore di p_1 può allora essere ottenuto combinando l'equazione precedente con $p_1 + p_2 = 1$.

Il problema ora considerato è un esempio illustrativo di situazioni nelle quali dopo un certo numero di eventi è come se si ripartisse di nuovo dall'inizio. Tali problemi possono essere risolti in maniera ricorsiva, assumendo di conoscere la risposta nel caso in cui il problema riparta dall'inizio.

Problema C.20 (meccanica statistica) *Date n particelle e m urne, si pone a caso ogni particella in una delle urne. Si desidera trovare la probabilità p che in n urne prescelte si trovi una ed una sola particella.*

SOLUZIONE. La soluzione di questo problema dipende dalla particolare *scelta* dei casi possibili e favorevoli, ossia del particolare modello assunto. Esamineremo alcuni modelli corrispondenti ad importanti ipotesi nell'ambito della *fisica statistica*. La fisica statistica studia la distribuzione di particelle fisiche in relazione a certe proprietà. Un esempio di un problema in fisica statistica consiste nella determinazione della frazione di molecole di un gas ad una data temperatura che hanno una certa velocità. I possibili stati (noti come stati di fase) possono essere pensati come delle piccole celle (urne) e ognuna delle particelle appartiene ad una di tali cellule. Il tipo di statistica applicato in una particolare situazione dipende dalla natura della particella considerata. Come caso particolare illustrativo, considereremo il caso $n = 2$ e $m = 6$, che può anche essere interpretato in termini dell'esperimento del lancio di due dadi: le $m = 6$ facce corrispondono alle m urne e i due dadi alle n particelle; le urne prescelte siano ad esempio le facce 3 e 4.

Statistica Maxwell-Boltzmann Se si accettano come eventi elementari tutti i modi di porre n particelle in m urne distinguendo l'identità di ciascuna particella, allora il numero di tutte le alternative è dato dalle disposizioni di m oggetti a gruppi di n , cioè da m^n , mentre il numero delle alternative favorevoli è dato dalle $n!$ permutazioni delle particelle nelle urne prescelte e quindi

$$p = \frac{n!}{m^n}$$

Per $n = 2$ e $m = 6$ si ottiene $p = 2/36$, che corrisponde alla probabilità di ottenere 3 e 4 nell'esperimento dei due dadi.

Statistica Bose-Einstein Se le particelle sono assunte non distinguibili, ossia se tutte le loro permutazioni coincidono, allora il numero dei casi possibili è dato dal numero $C^*(m, n) = C(m + n - 1, n)$ (cfr. Capitolo 3) delle combinazioni con ripetizione di m oggetti a gruppi di n , mentre il numero dei casi favorevoli si riduce a 1; pertanto

$$p = \frac{(m-1)!n!}{(n+m-1)!}$$

Per $n = 2$ e $m = 6$ si ha $p = 1/21$.

Statistica Fermi-Dirac Se non si distingue tra le particelle e inoltre si assume che si possa porre al più una particella in ciascuna urna, allora il numero dei casi possibili è dato dal numero delle combinazioni di m oggetti a gruppi di n , mentre è 1 il numero dei casi favorevoli; pertanto,

$$p = \frac{n!(m-n)!}{m!}$$

Per $n = 2$ e $m = 6$ si ha $p = 1/15$, che corrisponde alla probabilità di ottenere 3 e 4 quando non si fanno distinzioni tra i dadi e si ignorano i risultati nei quali i due numeri ottenuti risultano uguali.

La prima delle tre precedenti soluzioni fu alla base della meccanica statistica nei primi anni della teoria. Sottolineiamo ancora, comunque, che i tre modelli proposti sono solo *ipotesi* e i fisici accettano l'ipotesi le cui conseguenze vanno d'accordo con l'esperienza. In particolare, la statistica di Maxwell-Boltzmann è applicabile alle molecole di un gas, quella di Bose-Einstein ai fotoni, alle particelle α e ai nuclei atomici e quella di Fermi-Dirac alle particelle dette *fermioni*; esempi sono gli elettroni, i neutroni, i protoni e le particelle come un atomo N^{14} che sono composte da un numero dispari di fermioni.

Problema C.21 (Modello di Polya, diffusione di epidemie) *Da un'urna contenente r palline rosse e g palline verdi viene estratta a caso una pallina e osservato il suo colore. Successivamente, si mettono nell'urna, insieme alla pallina estratta, $c > 0$ palline dello stesso colore. Supponendo di estrarre n palline, calcolare la probabilità che ad ogni estrazione venga estratta una pallina rossa.*

SOLUZIONE. La composizione dell'urna cambia ad ogni estrazione. Il modello è stato introdotto da Polya come modello discreto per lo studio della diffusione di una epidemia in una popolazione. Le palline rosse corrispondono all'insieme degli infettivi e le palline verdi agli individui suscettibili di infezione. Un individuo infettivo aggiunge, per contagio, altri c individui infettivi. Come artificio matematico si introduce una simmetria assumendo che ogni suscettibile aumenta di c la possibilità di essere infettato. Naturalmente, si possono considerare modelli di epidemie più realistici supponendo che ad ogni estrazione vengono immesse, insieme alla pallina estratta c palline dello stesso colore di quella estratta e d palline di colore opposto. Il caso particolare $d = 0$, $c = -1$ corrisponde all'estrazione senza reinbussolamento.

Indichiamo con R_j l'evento che all'estrazione j -ma la pallina sia rossa, e con G_j l'evento che sia verde, $j = 1, 2, \dots, n$. I due eventi R_j e G_j sono chiaramente esclusivi. Alla generica estrazione k -ma vi sono nell'urna $r + g + (k - 1)c$ palline che supporremo ugualmente possibili. Osserviamo che per $j \geq 2$ si ha

$$P(R_j) = P(R_{j-1} \cap R_j) + P(G_{j-1} \cap R_j)$$

e

$$P(R_1) = \frac{r}{g+r}, \quad P(G_1) = \frac{g}{g+r}$$

In particolare,

$$\begin{aligned} P(R_1 \cap R_2) &= P(R_1) P(R_2 | R_1) = \frac{r}{r+g} \frac{r+c}{r+g+c} \\ P(G_1 \cap R_2) &= P(G_1) P(R_2 | G_1) = \frac{g}{r+g} \frac{r}{r+g+c} \end{aligned}$$

da cui

$$P(R_2) = \frac{r(r+c) + gr}{(r+g)(r+g+c)} = \frac{r}{r+g}$$

e di conseguenza

$$P(G_2) = \frac{g}{r+g}$$

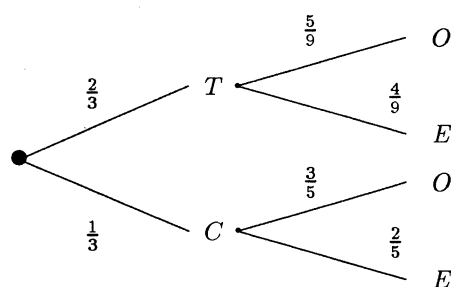
Per induzione si può dimostrare che

$$P(R_j) = \frac{r}{r+g} \quad \text{per } j = 1, 2, \dots, n$$

Problema C.22 *Si considera il lancio di una moneta truccata, con $P(T) = \frac{2}{3}$ e $P(C) = \frac{1}{3}$. Se appare testa T , allora si sceglie un numero a caso tra i numeri da 1 a 9; se invece appare croce C , allora si sceglie a caso un numero tra 1 a 5. Trovare la probabilità che sia scelto un numero pari, e la probabilità che, nel caso esca un numero pari, la moneta abbia mostrato una croce.*

SOLUZIONE. L'esperimento proposto può essere opportunamente analizzato mediante il seguente diagramma ad albero, ove si è indicato: O , numero dispari e E , numero pari. Vi sono due cammini che portano a un numero pari TE e CE . Quindi

$$P(E) = \frac{2}{3} \times \frac{4}{9} + \frac{1}{3} \times \frac{2}{5} = \frac{58}{135}$$



La seconda questione riguarda la probabilità condizionata $P(C | E)$. Tenendo conto (cfr. nel diagramma il cammino CE) che $P(C \cap E) = \frac{1}{3} \times \frac{2}{5}$, si ha

$$P(C | E) = \frac{P(T \cap E)}{P(E)} = \frac{\frac{2}{15}}{\frac{58}{135}} = \frac{9}{29}$$

Problema C.23 (circuiti) *Con riferimento al circuito illustrato in Figura C.3, si cerca la probabilità che la lampadina sia accesa, ossia che il circuito sia chiuso, supponendo che gli interruttori A, B, C, D abbiano la stessa probabilità di essere chiusi o aperti. Calcolare inoltre la probabilità che gli interruttori A e B siano chiusi, sapendo che la lampadina sia accesa.*

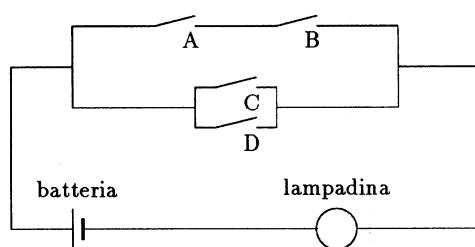


Figura C.3: Circuito elettrico.

SOLUZIONE. La lampadina è accesa se ambedue gli interruttori A e B sono chiusi oppure se uno dei due interruttori C, D è chiuso. Pertanto, la probabilità cercata \overline{P} è data da

$$\begin{aligned} \overline{P} = P(\{A \text{ e } B\} \text{ o } C \text{ o } D) &= P(AB) + P(C) + P(D) - P(ABC) - P(ABD) \\ &\quad - P(CD) + P(ABCD) \end{aligned}$$

La probabilità che uno qualunque degli interruttori sia chiuso è $1/2$, e quindi $P(C) = P(D) = 1/2$. Inoltre, essendo l'accensione dei differenti interruttori degli eventi indipendenti, si ha $P(AB) = P(CD) = 1/4$, $P(ABC) = P(ABD) = 1/8$ e $P(ABCD) = 1/16$. La probabilità cercata è quindi data da $\overline{P} = 13/16$.

La seconda domanda richiede il calcolo della probabilità condizionata $P(\{A \text{ e } B\} | \{\text{accesa}\})$. Tenendo conto che

$$P(\{A \text{ e } B\} \cap \{\text{accesa}\}) = P(\{A \text{ e } B\})$$

dal momento che quando i due interruttori sono chiusi la lampadina è accesa, si ha

$$P(\{A \text{ e } B\} | \{\text{accesa}\}) = \frac{P(\{A \text{ e } B\} \cap \{\text{accesa}\})}{P(\{\text{accesa}\})} = \frac{\frac{1}{4}}{\frac{13}{16}} = \frac{4}{13}$$

Problema C.24 Supponiamo che un test diagnostico di una certa malattia dia una risposta positiva, quando il paziente è affetto dalla malattia, nel 99% dei casi, mentre per un soggetto sano il test può essere positivo nel 2% dei casi. I dati statistici mostrano che un paziente su 1000 ha tale malattia. Si cerca la probabilità che un paziente abbia la malattia, nell'ipotesi che il test sia positivo.

SOLUZIONE. Sia E l'evento che il paziente ha la malattia e $+$, rispettivamente $-$, l'evento $\{\text{test positivo}\}$, rispettivamente $\{\text{test negativo}\}$. Dai dati del problema si ha

$$P(E) = 0.001, \quad P(+ | E) = 0.99, \quad P(+ | \bar{E}) = 0.02$$

La quantità da calcolare è $P(E | +)$. Dal Teorema di Bayes si ha

$$P(E | +) = \frac{P(+ | E) P(E)}{P(+)}$$

ove $P(+)$ indica la probabilità che il test sia positivo. Tale probabilità può essere calcolata nel seguente modo (eventi esclusivi e esaustivi)

$$P(+)=P(+|E)P(E)+P(+|\bar{E})P(\bar{E})=0.99\times 0.001+0.02\times 0.999\approx 0.021$$

Pertanto, si ha

$$P(E | +) = \frac{0.99 \times 0.001}{0.99 \times 0.001 + 0.02 \times 0.999} \approx 0.0472$$

Sottolineiamo l'importanza del termine $P(+ | \bar{E})$; in effetti, se tale probabilità vale 0.002, anziché 0.02, si ottiene $P(E | +) \approx 0.3313$ e per 0.0002 si ha il valore 0.8321. In generale, comunque, per ottenere un valore più piccolo di $P(+ | \bar{E})$ è richiesto un test (una apparecchiatura) più sofisticato (più costosa) e quindi da utilizzare eventualmente in una successiva diagnosi.

Problema C.25 In un esame di tipo test sono suggerite quattro risposte a ciascuna domanda, solo una delle quali è quella corretta. Uno studente che ha fatto il compito a casa è sicuro di identificare la risposta esatta. Al contrario, se non ha fatto il compito a casa, sceglie a caso la risposta. Supponiamo che $2/3$ della classe abbia fatto il compito a casa. Nel classificare il test, l'insegnante osserva che lo studente A ha dato la risposta giusta al primo problema. Si cerca la probabilità che A abbia fatto il compito a casa.

SOLUZIONE. Indichiamo con X l'evento $\{A \text{ ha fatto il compito a casa}\}$ e Y l'evento $\{A \text{ ha dato la risposta esatta}\}$. Dalle informazioni date dal problema si ha

$$P(X) = \frac{2}{3}, \quad P(Y | X) = 1, \quad P(Y | \bar{X}) = \frac{1}{4}$$

Il problema chiede il calcolo della probabilità $P(X | Y)$, che può essere espressa nel seguente modo (Teorema di Bayes)

$$\begin{aligned} P(X | Y) &= \frac{P(X \cap Y)}{P(Y)} = \frac{P(Y | X)P(X)}{P(Y \cap X) + P(Y \cap \bar{X})} \\ &= \frac{P(Y | X)P(X)}{P(Y | X)P(X) + P(Y | \bar{X})P(\bar{X})} = \frac{1 \times \frac{2}{3}}{1 \times \frac{2}{3} + \frac{1}{4} \times \frac{1}{3}} = \frac{8}{9} \end{aligned}$$

Problema C.26 (Diagnosi medica) *In una diagnosi medica si osserva che un paziente ha uno o più sintomi specifici $A = \{S_1, S_2, \dots, S_l\}$, e si pone il problema di decidere quale delle possibili malattie $\{D_1, D_2, \dots, D_k\}$ sia la causa più probabile dei sintomi osservati. Si suppone di avere una stima statistica delle probabilità $P(D_j) = p_j, p_j > 0$ di contrarre la malattia D_j , per $j = 1, 2, \dots, k$. Si suppone inoltre che le varie malattie non siano contemporaneamente presenti nella stessa persona. Infine, si assume di conoscere una stima statistica della probabilità condizionata $P(A | D_j)$, ossia della probabilità che la malattia D_j dia origine ai sintomi S .*

SOLUZIONE. Applicando il Teorema di Bayes, la probabilità che i sintomi A siano dovuti alla malattia D_j , per $j = 1, 2, \dots, k$, o, in altre parole la probabilità che un paziente con uno o più sintomi A abbia la malattia D_j , è data da

$$P(D_j | A) = \frac{P(D_j)P(A | D_j)}{\sum_{j=1}^k P(D_j)P(A | D_j)}$$

Come illustrazione, supponiamo

$$\begin{aligned} P(D_1) &= 0.40, & P(D_2) &= 0.25, & P(D_3) &= 0.35 \\ P(A | D_1) &= 0.8, & P(A | D_2) &= 0.6, & P(A | D_3) &= 0.9 \end{aligned}$$

Allora

$$P(A) = 0.4(0.8) + .25(0.6) + 0.35(0.9) = 0.785$$

e quindi

$$\begin{aligned} P(D_1 | A) &= \frac{0.4(0.8)}{0.785} = 0.4076, & P(D_2 | A) &= \frac{0.25(0.6)}{0.785} = 0.1911 \\ P(D_3 | A) &= \frac{0.35(0.9)}{0.785} = 0.4013 \end{aligned}$$

Ne segue che un paziente che presenta uno o più sintomi A ha con maggiore probabilità contratto la malattia D_1 , e in assenza di ulteriori informazioni dovrebbe essere curato per tale malattia.

Problema C.27 *Il DNA-RNA è un codice molecolare nel quale la sequenza delle molecole fornisce un'informazione genetica significativa. Ogni segmento di RNA è composto da "parole" (word). Ogni parola specifica un particolare aminoacido ed è composta da una catena di tre ribonucleotidi, non necessariamente tutti differenti tra loro. Per esempio, la parola UUU corrisponde all'aminoacido fenilalanina (phenylalanine), mentre AUG identifica l'aminoacido metionina (methionine).*

- (i) Calcolare il numero delle parole che possono essere formate, tenendo conto che ognuno dei tre ribonucleotidi nella catena può essere dei quattro: adenina (A), uracile (U), guanina (G), citosina (C).
- (ii) Calcolare quante delle parole hanno almeno due nucleotidi identici.
- (iii) Calcolare la probabilità che se una parola è formata a caso, essa contenga delle ripetizioni di nucleotidi.
- (iv) Trovare la probabilità dell'evento E che una parola formata a caso finisca con U (uracile) e che non contenga ripetizioni.

SOLUZIONE. Per la questione posta in (i) basta tenere presente che si tratta di un processo a tre stadi con quattro possibilità ad ogni stadio. Dal principio della moltiplicazione si ricava quindi che il numero richiesto è dato da $4 \times 4 \times 4 = 64$.

La questione (ii) è risolta facilmente per sottrazione. Sia A l'evento che la parola contenga nucleotidi ripetuti. L'evento \bar{A} (complementare di A) è l'evento che non vi siano ripetizioni di nucleotidi. Per il principio della moltiplicazione, il numero $\#(\bar{A})$ dei modi in cui l'evento \bar{A} può verificarsi è dato da $4 \times 3 \times 2$ (disposizioni $P(4, 3)$ di quattro oggetti a gruppi di tre). Per sottrazione

$$\#(A) = \#(\mathcal{S}) - \#(\bar{A}) = 64 - 24 = 40$$

ove \mathcal{S} indica lo spazio campionario. Si ricava quindi che la probabilità che una parola costruita a caso contenga delle ripetizioni è data da

$$P(A) = \frac{\#(A)}{\#(\mathcal{S})} = \frac{40}{64} = 0.625$$

Per la questione (iv) osserviamo che dovendo la parola finire con U vi è una sola scelta per la terza posizione. Dovendo escludere le ripetizioni, la prima posizione può essere riempita con ciascuno dei rimanenti nucleotidi e la seconda da uno dei due rimanenti. Si quindi $\#(E) = P(3, 2) = 3 \times 2 \times 1 = 6$ e

$$P(E) = \frac{\#(E)}{\#(\mathcal{S})} = \frac{6}{64} \approx 0.0938$$

C.1.7 Test diagnostici e rischio relativo

I *test diagnostici* rappresentano una delle più utili applicazioni del calcolo delle probabilità nel campo medico o biologico, nonché in altri settori sperimentali. Schematicamente, un test diagnostico è un test per l'individuazione della presenza di una specifica condizione, quale ad esempio la presenza di una malattia o di un fattore genetico. Un test “perfetto” sarebbe quello che individua sempre la condizione quando essa è in effetti presente e non indica mai la sua presenza quando la condizione è assente. Per porre il problema dell'attendibilità di un test nell'ambito del calcolo delle probabilità, introduciamo alcune definizioni. Con riferimento allo schema contenuto nella Tabella C.3, si hanno le seguenti situazioni

1. La condizione è presente e il test identifica la sua presenza. Il soggetto in esame viene detto un *vero positivo* e il test è *positivo*. In questo caso non si sono commessi errori.
2. La condizione è presente ma il test non individua la sua presenza: soggetto *vero positivo* e test negativo. In questo caso si è commesso un errore e, come si dice, si ha un risultato *falso-negativo*.
3. La condizione non è presente, ma il test individua la sua presenza: soggetto *vero negativo* e test positivo. Anche in questo caso si commette un errore (risultato *falso positivo*).
4. La condizione non è presente e il test non indica la sua presenza: soggetto *vero negativo* e test negativo. Non si commettono errori.

Vi sono quindi due possibilità di errore. Un test ideale è quello per il quale la probabilità di commettere tali errori è “piccola”. Tali probabilità, dette *tassi di errore* (error rates) sono probabilità condizionate e sono definite in forma più precisa nel seguente modo.

Definizione C.1 Il tasso falso-positivo di un test è indicato con α ed è dato da

$$\alpha = P(\text{test positivo} \mid \text{soggetto vero negativo})$$

Definizione C.2 Il tasso falso-negativo di un test è indicato con β ed è dato da

$$\beta = P(\text{test negativo} \mid \text{soggetto vero positivo})$$

La quantità $1 - \alpha$ è detta la *specificità* di un test, e rappresenta la probabilità che il risultato sia negativo quando il soggetto è un vero negativo. Analogamente, la quantità $1 - \beta$ è detta la *sensibilità* di un test, e fornisce la probabilità che il risultato sia positivo quando il soggetto è un vero positivo. Infine, viene chiamata accuratezza del test la probabilità che il test fornisca una risposta esatta (sia essa positiva in presenza della malattia o negativa in assenza della malattia).

Data una tabella di frequenze, i tassi di errore possono essere stimati con la tecnica illustrata nel Problema C.28.

		risultati del test	
		+	−
stato vero	+	vero + e test + nessun errore	vero + ma test − falso negativo $P(\text{falso negativo}) = \beta$
	−	vero − ma test + falso positivo $P(\text{falso positivo}) = \alpha$	vero − e test − nessun errore

Tabella C.3: Terminologia associata con i test diagnostici.

Problema C.28 Nella Tabella C.4 sono riportati i risultati di un test su un campione di 200 coppie di gemelli. Il test è basato su particolari caratteristiche, quali il gruppo sanguigno. Sulla base di tali caratteristiche i gemelli sono classificati come identici (+) o non identici (−) (autoclassificazione). Calcolare le probabilità α e β , la specificità e la sensibilità del test.

SOLUZIONE. È importante osservare che il solo valore nella Tabella C.4 che è predeterminato o fissato dallo sperimentatore è la dimensione 200 della popolazione totale. I totali di riga e di colonna e le singole frequenze sono casuali, ossia sono *variabili aleatorie* (cfr. paragrafo successivo). Dalla definizione di probabilità condizionata si ha

$$\alpha = P(\text{test} + \mid \text{vero} -) = \frac{P(\text{test} + \cap \text{vero} -)}{P(-)}$$

Dalla Tabella C.4 si ricava

$$P(\text{vero} -) = \frac{142}{200}; \quad P(\text{test} + \cap \text{vero} -) = \frac{12}{200}$$

da cui $\alpha = \frac{12}{142}$. Per calcolare β , osserviamo che su 58 coppie vere positive, 4 hanno test negativo, per cui $\beta = \frac{4}{58}$. La specificità del test è data dal rapporto tra i test negativi (130) e i soggetti veri negativi (142), ossia $\frac{130}{142}$, mentre la sensibilità è data da $\frac{54}{58}$.

		autoclassificazione		
		identici (+)	non identici (-)	totale
vera classificazione	(+)	54	4	58
	(-)	12	130	142
		66	134	200

Tabella C.4: Risultati di test su coppie di gemelli.

Problema C.29 Supponiamo che un test diagnostico di una determinata malattia, applicato a 100 pazienti e a 75 soggetti normali dia il 60% di risultati positivi. Sapendo che 8 sono falsi negativi, calcolare la probabilità α .

SOLUZIONE. Con riferimento alla Tabella C.5, si ha che il numero di pazienti con test positivo è dato da 92. Essendo $\frac{60}{100} 175 = 105$ il numero totale dei test positivi riportati, si ha che il numero dei falsi positivi è dato da 13. Pertanto si ha $\alpha = \frac{13}{75}$.

		test		
		+	-	totale
stato	+	92	8	100
	-	13	62	75
		105	70	175

Tabella C.5: Illustrazione del Problema C.29.

Problema C.30 Supponiamo che un test per la diagnosi di una determinata malattia abbia una specificità del 99% e una sensibilità del 98%. Nell'ipotesi che l'incidenza della malattia sul totale della popolazione sia dello 0.2%, calcolare la probabilità che un individuo scelto a caso e per il quale il test abbia dato esito positivo sia veramente malato.

SOLUZIONE. Si vuole calcolare $P(\text{malattia}+ \mid \text{test}+)$, ove con “malattia +” si indica l'evento corrispondente alla presenza della malattia. Applicando il Teorema di Bayes, si ha

$$P(\text{malattia}+ \mid \text{test}+) = \frac{P(\text{malat.}+) P(\text{test}+ \mid \text{malat.}+)}{P(\text{malat.}+) P(\text{test}+ \mid \text{malat.}+) + P(\text{malat.}-) P(\text{test}+ \mid \text{malat.}-)}$$

Come si vede dal diagramma rappresentato in Figura C.4, si ha

$$P(\text{malattia}+ \mid \text{test}+) = \frac{0.2 \times 98}{0.2 \times 98 + 99.8 \times 1} = 0.1642$$

Rischio relativo Nello studio delle cause di una determinata malattia o del verificarsi di una condizione di altra natura, si utilizza spesso una procedura di confronto tra un insieme di soggetti, indicato con E e consistente di individui esposti a un determinato fattore di rischio e altri, indicati con E' , che non sono esposti al fattore di rischio. Se con D indichiamo l'evento

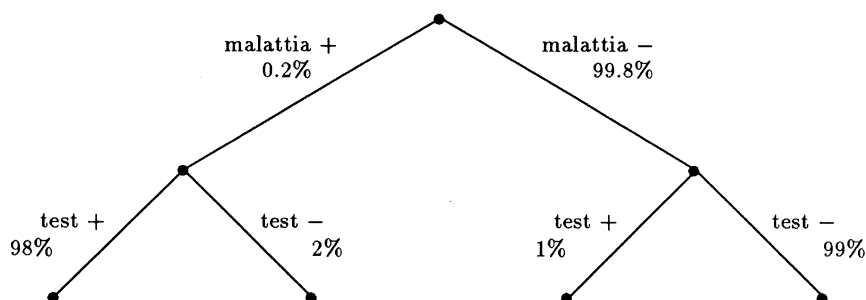


Figura C.4: Illustrazione del Problema C.30.

corrispondente alla presenza della condizione studiata, sono allora interessanti le probabilità condizionate $P(D | E)$ e $P(D | E')$, che rappresentano rispettivamente le probabilità che la condizione sia presente quando il soggetto è, o non è, a rischio. A partire da tali probabilità si costruisce il seguente rapporto, chiamato *rischio relativo* e che misura l'influenza del fattore rischio

$$RR := \frac{P(D | E)}{P(D | E')}$$

Tale rapporto può essere stimato mediante opportuni campionamenti eseguiti sulle due popolazioni E e E' . Un risultato $RR \approx 1$ “suggerisce” la conclusione che non vi sia una associazione tra il fattore rischio e lo sviluppo della malattia considerata. Al contrario, se $RR > 1$ si può ipotizzare che un individuo esposto al rischio abbia maggiore probabilità di sviluppare la malattia; analoga interpretazione per il caso $RR < 1$.

C.2 Variabili aleatorie

Una *variabile aleatoria* (random variable) X è una funzione a valori reali definita su uno spazio campionario. Dal momento che il valore di una variabile aleatoria è determinato dal risultato di un esperimento aleatorio, si possono assegnare probabilità ai possibili valori della variabile aleatoria.

In pratica, la nozione di variabile aleatoria permette di trasferire le probabilità da complicati spazi campionari a spazi semplici i cui elementi sono numeri, o più in generale vettori. Un aspetto importante di questo trasferimento è la possibilità di studiare, mediante le medesime “distribuzioni” di probabilità sull’asse reale, diversi spazi di probabilità, in apparenza differenti tra loro.

Illustriamo la nozione di variabile aleatoria mediante alcuni esempi.

Esempio C.15 Una moneta non truccata è lanciata 5 volte. Lo spazio campionario \mathcal{S} consiste allora delle 2^5 sequenze di lunghezza 5 di teste e croci. Sia X il numero di teste nei 5 lanci. Allora X assume i valori 0, 1, 2, 3, 4, 5; l’insieme di tali valori viene detto l’immagine (*range*) di X . L’evento $\{X = 1\}$ è l’evento che nei 5 lanci si sia ottenuta 1 testa, e quindi 4 croci. Questo si verifica quando si è ottenuto uno qualunque dei seguenti risultati

$$TCCCC, CTCCC, CCTCC, CCCTC, CCCCT$$

La probabilità quindi di ottenere $X = 1$, che indicheremo con $P(X = 1)$, è data da

$$P(X = 1) = \frac{5}{2^5} = \frac{5}{32}$$

Analogamente, si ha $P(X = 2) = \frac{10}{32}$, in quanto il numero di modi nei quali è possibile ottenere 2 teste è uguale al numero delle combinazioni $\binom{5}{2,3}$ di 5 oggetti di cui rispettivamente due e tre coincidenti tra loro.

Più in generale, indicando con x i valori che la variabile aleatoria X può assumere e posto

$$f(x) := P(X = x) \quad (\text{C.16})$$

si hanno i valori indicati nella Figura C.5.

Concludiamo l'esempio osservando che in corrispondenza al medesimo spazio campionario è possibile definire differenti variabili aleatorie. Ad esempio, oltre la variabile X introdotta in precedenza, si può considerare la variabile Y definita dal valore assoluto della differenza tra il numero delle teste e il numero delle croci ottenute nei cinque lanci. Tale variabile assume i valori in $\{1, 3, 5\}$. Si verifica facilmente che in questo caso la probabilità assume i valori $P(X = 3) = \frac{10}{32}$, $P(X = 1) = \frac{20}{32}$ e $P(X = 5) = \frac{2}{32}$. ■

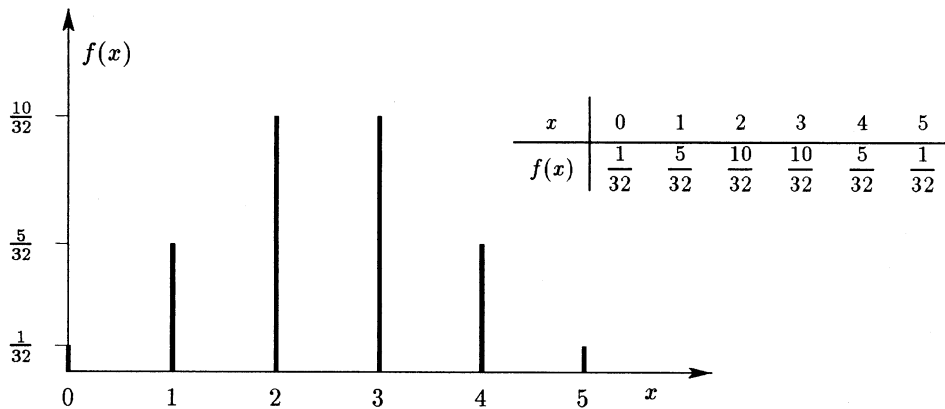


Figura C.5: Illustrazione dell'Esempio C.15.

La variabile aleatoria definita nell'Esempio C.15 è una esemplificazione di variabile aleatoria discreta. Più in generale, una variabile aleatoria X è *discreta* quando X può assumere al più un numero finito o numerabile (ossia, una successione) di valori possibili.

La funzione $f(x)$ definita in (C.16) è chiamata la *funzione di probabilità*, o *funzione di densità di probabilità* (in sigla *PDF*). Osserviamo che la funzione $f(x)$ è definita per tutti i valori reali, ma che il suo valore è 0 quando $x \neq 0, 1, 2, 3, 4, 5$. Inoltre, si ha $\sum_x f(x) = 1$, ove la sommatoria è estesa a tutti i possibili valori di x .

La *funzione di distribuzione cumulativa* (in sigla, *CDF*) (o più semplicemente la *funzione di distribuzione*) della variabile aleatoria X è definita per ogni numero reale x da

$$F(x) := P(X \leq x) \quad (\text{C.17})$$

In altre parole, $F(x)$ indica la probabilità che la variabile aleatoria X assuma un valore minore o uguale al valore x . Tale funzione gode delle seguenti proprietà

- (i) $F(x)$ è una funzione non decrescente di x ;
- (ii) $\lim_{x \rightarrow +\infty} F(x) = 1$;
- (iii) F è continua a destra, ossia $\lim_{x \rightarrow x_0^+} F(x) = F(x_0)$, per ogni $x_0 \in \mathbb{R}$.
- (iv) $\lim_{x \rightarrow -\infty} F(x) = 0$;

Il motivo sostanziale dell'importanza della funzione di distribuzione è il fatto che tutte le questioni riguardanti la probabilità di X possono trovare la risposta in termini della funzione F . Per esempio

$$P(a < X \leq b) = F(b) - F(a) \quad \text{per ogni } a < b, \quad P(X < b) = \lim_{h \rightarrow 0^+} F(b - h) \quad (\text{C.18})$$

Nel caso particolare in cui $b = +\infty$, si ha

$$P(X > a) = 1 - F(a) \quad (\text{C.19})$$

La probabilità $P(X > a)$ è chiamata *probabilità di coda* (*tail probability*).

Variabile aleatoria continua Una variabile aleatoria X è detta una variabile aleatoria *continua* se esiste una funzione $f(x) \geq 0$, definita per tutti i valori di $x \in \mathbb{R}$, e con la proprietà che per ogni insieme B di numeri reali

$$P(X \in B) = \int_B f(x) dx \quad (\text{C.20})$$

La funzione $f(x)$ è la *funzione di densità PDF* della variabile X e l'insieme dei valori x tali che $f(x) > 0$ è il range di X . Ricordiamo che una funzione $f(x)$ può essere una funzione di densità continua per una variabile aleatoria X con range S se sono verificate le seguenti condizioni

$$f(x) > 0 \quad \text{per } x \in S, \quad f(x) = 0 \quad \text{per } x \notin S, \quad \int_S f(x) dx = 1 \quad (\text{C.21})$$

Osserviamo inoltre che $P(x = a) = \int_a^a f(x) dx = 0$ per ogni a ; ossia, la probabilità di assumere un valore specificato è nulla.

Esempio C.16 Sia X una variabile aleatoria continua con densità

$$f(x) = \begin{cases} 0, & x < 0 \\ 2e^{-2x}, & x \geq 0 \end{cases}$$

Il range di X è l'insieme $[0, \infty)$; usualmente, si dice semplicemente che la densità è $f(x) = 2e^{-2x}$, tralasciando l'insieme ove la densità è nulla. La conoscenza di $f(x)$ permette di calcolare ogni probabilità relativa a X . Si ha, ad esempio

$$P(X < 1) = \int_0^1 2e^{-2x} dx = [-e^{-2x}]_0^1 = 1 - e^{-2}; \quad P(X > 2) = \int_2^\infty 2e^{-2x} dx = e^{-4}$$

$$P(X > 2 \mid X > 1) = \frac{P[X > 2 \cap (X > 1)]}{P(X > 1)} = \frac{P(X > 2)}{P(X > 1)} = \frac{e^{-4}}{e^{-2}} = e^{-2}$$

■

Per una variabile aleatoria continua si definisce la *funzione di distribuzione PDF* come per una variabile discreta attraverso la (C.17). Osserviamo, comunque, che la nozione di funzione di distribuzione è più generale, in quanto risulta definita per ogni variabile aleatoria, e non richiede l'esistenza di una funzione di densità.

Esempio C.17 (distribuzione uniforme) Sia X una variabile aleatoria con densità

$$f(x) = \begin{cases} 1, & 0 < x < 1 \\ 0, & \text{altrove} \end{cases} \quad (\text{C.22})$$

Per a, b, c numeri reali con $a < 0$, $0 \leq b \leq 1$ e $c > 1$ si ha

$$\begin{aligned} F(a) &= \int_{-\infty}^a 0 \, dx = 0, & F(b) &= \int_{-\infty}^0 0 \, dx + \int_0^b 1 \, dx = b \\ F(c) &= \int_{-\infty}^0 0 \, dx + \int_0^1 1 \, dx + \int_1^c 0 \, dx = 1 \end{aligned}$$

Quindi la corrispondente funzione di distribuzione *PDF* per questo esempio è

$$F(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x > 1 \\ x & \text{se } 0 \leq x \leq 1 \\ 0 & \text{se } x < 0 \end{cases}$$

Osserviamo che $f(x) = F'(x)$ in $0 < x < 1$, mentre la F' non esiste nei punti $x = 0$ e $x = 1$. Si può, in effetti, dimostrare più in generale che $f(x) = F'(x)$ in ogni punto in cui $f(x)$ è continua.

Una variabile aleatoria con densità di probabilità data come in (C.22) viene detta *uniformemente distribuita* sull'intervallo $(0, 1)$. La probabilità che X sia in un qualunque intervallo (a, b) di $(0, 1)$ è uguale alla lunghezza dell'intervallo, ossia

$$P(a \leq X \leq b) = \int_a^b f(x) \, dx = b - a$$

Più in generale, si dice che una variabile X è una variabile aleatoria uniforme sull'intervallo (α, β) se la sua densità di probabilità è data da

$$f(x) = \begin{cases} \frac{1}{\beta - \alpha}, & \text{se } \alpha < x < \beta \\ 0, & \text{altrimenti} \end{cases} \Rightarrow F(x) = \begin{cases} 0, & x \leq \alpha \\ \frac{x - \alpha}{\beta - \alpha}, & \text{se } \alpha < x < \beta \\ 1, & x \geq \beta \end{cases} \quad (\text{C.23})$$

Come illustrazione, consideriamo i seguenti risultati che si riferiscono a una variabile aleatoria distribuita uniformemente sull'intervallo $(0, 10)$

$$P(X < 3) = \frac{\int_0^3 dx}{10} = \frac{3}{10}; \quad P(X > 7) = \frac{\int_7^{10} dx}{10} = \frac{3}{10}; \quad P(1 < X < 6) = \frac{\int_1^6 dx}{10} = \frac{1}{2}$$

Problema C.31 Calcolare la probabilità che tre punti scelti a caso su una circonferenza siano in una mezza circonferenza.

SOLUZIONE. Con riferimento alla Figura C.6, scelto il primo punto P_1 a caso sulla circonferenza e assunto tale punto come origine per misurare l'angolo θ che individua le posizioni degli altri punti sulla

circonferenza, si ha che la probabilità che θ_2 (per il punto P_2) sia nell'intervallo $(0, \theta)$ e θ_3 (per il punto P_3) sia nell'intervallo $(\theta, \theta + d\theta)$ è data da

$$\frac{\theta}{2\pi} \frac{d\theta}{2\pi} = \frac{1}{4\pi^2} \theta d\theta$$

Pertanto, la probabilità richiesta è fornita dal seguente integrale

$$3! \int_0^\pi \frac{1}{4\pi^2} \theta d\theta = \left[\frac{3}{4\pi^2} \theta^2 \right]_0^\pi = \frac{3}{4}$$

ove il fattore $3!$ corrisponde alle $3!$ differenti permutazioni dei tre punti P_1, P_2, P_3 .

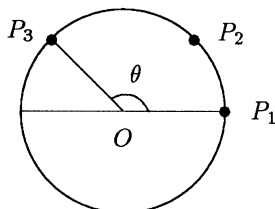


Figura C.6: Illustrazione del Problema C.31.

Distribuzione simmetrica Una variabile aleatoria X è detta avere una distribuzione simmetrica intorno ad un punto fissato α se

$$P(X \geq \alpha + x) = P(X \leq \alpha - x) \quad \text{per tutti gli } x$$

Se F è la funzione di distribuzione di X , allora F è simmetrica intorno ad α se

$$F(\alpha - x) = 1 - F(\alpha + x) + P(X = \alpha + x)$$

In particolare, se X è continua con densità f , allora X è simmetrica intorno ad α se e solo se

$$f(\alpha - x) = f(\alpha + x) \quad \text{per tutti gli } x$$

Se $\alpha = 0$, si dice che f (o F o X) è simmetrica.

Esempio C.18 Le seguenti densità di probabilità

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(x-\theta)^2/2\sigma^2}; \quad f(x) = \frac{1}{\pi(1+(x-\theta)^2)}$$

per $x \in \mathbb{R}$ sono ambedue simmetriche intorno a θ . La funzione di probabilità

$$P(X = 1) = \frac{1}{2} = 1 - P(X = 0)$$

è simmetrica intorno a $\frac{1}{2}$.

C.2.1 Valore medio e varianza di una variabile aleatoria

Consideriamo il seguente esempio introduttivo.

Esempio C.19 Supponiamo che nel gioco del lancio di un dado non truccato un giocatore vinca 70 se si presenta 1, 30 se si presenta 5, perda 40 se si presenta 6, mentre non perda né vinca se si presenta uno qualunque dei numeri restanti. Indicata con X la variabile aleatoria che fornisce il guadagno ad ogni lancio, la seguente tabella rappresenta X con la corrispondente funzione di probabilità $f(x)$

x_j	70	0	0	0	30	-40
$f(x_j)$	1/6	1/6	1/6	1/6	1/6	1/6

Per conoscere quanto dovrebbe essere la posta da pagare in un gioco equo si calcola la seguente quantità

$$\mu = E(X) := 70 \frac{1}{6} + 0 \frac{1}{6} + 0 \frac{1}{6} + 0 \frac{1}{6} + 30 \frac{1}{6} - 40 \frac{1}{6} = 10$$

che rappresenta la “vincita media” e viene chiamata il *valore medio*, o atteso, della variabile aleatoria X con probabilità $f(X)$. In maniera intuitiva significa che “a lungo andare” (ossia, su un numero opportunamente elevato di giocate) si avrà un guadagno pagando meno di 10 per ogni giocata e una perdita pagando più di 10. Il risultato cambia, naturalmente, quando la distribuzione di probabilità $f(x)$ non è uniforme, ossia quando il dado è truccato. Ad esempio, se la probabilità di ottenere 1 è $\frac{1}{6} - \epsilon$ e quella di ottenere 6 è $\frac{1}{6} + \epsilon$, con $0 \leq \epsilon \leq \frac{1}{6}$, allora si ha $E(X) = 10 - 110\epsilon$. Il significato intuitivo può essere precisato esaminando come la variabile X si distribuisce intorno al valore medio (cfr. più avanti la nozione di *varianza* e la legge dei grandi numeri). ■

Il *valore medio* o *atteso* (speranza matematica, *mathematical expectation*) di una variabile aleatoria X , indicato con $E(X)$, o talvolta anche semplicemente con μ , è definito da

$$E(X) = \begin{cases} \sum_i x_i P(X = x_i) & \text{se } X \text{ è discreta} \\ \int_{-\infty}^{\infty} x f(x) dx & \text{se } X \text{ è continua} \end{cases}$$

nell'ipotesi che la serie o l'integrale convergano assolutamente².

Esempio C.20 Calcoliamo il valore medio di una variabile uniformemente distribuita sull'intervallo (α, β) . Dalla definizione si ha

$$E(X) = \int_{\alpha}^{\beta} \frac{x}{\beta - \alpha} dx = \frac{\beta^2 - \alpha^2}{2(\beta - \alpha)} = \frac{\beta + \alpha}{2}$$

Il risultato ottenuto è naturale se si pensa al valore medio come al baricentro di una sbarra che ha una densità di massa definita dalla funzione $f(x)$.

Esempio C.21 Sia X_t il numero di chiamate telefoniche che hanno inizio in un intervallo di tempo di lunghezza t e supponiamo che X_t abbia la funzione di probabilità

$$P(X_t = k) = e^{-\lambda t} \frac{(\lambda t)^k}{k!}, \quad k = 0, 1, \dots, \quad \text{e zero altrove}$$

Allora

$$E(X_t) = \sum_{k=0}^{\infty} k P(X_t = k) = e^{-\lambda t} \sum_{k=1}^{\infty} \frac{(\lambda t)^k}{(k-1)!} = e^{-\lambda t} \sum_{r=0}^{\infty} \frac{(\lambda t)^{r+1}}{r!} = e^{-\lambda t} (\lambda t e^{\lambda t}) = \lambda t$$

²Ricordiamo che una serie numerica $\sum_i a_i$ si dice *assolutamente convergente* se $\sum_i |a_i| < \infty$. In maniera analoga, un integrale $\int_{-\infty}^{\infty} g(x) dx$ è assolutamente convergente se l'integrale $\int_{-\infty}^{\infty} |g(x)| dx$ esiste finito.

Esempio C.22 Nell'ipotesi che il tempo di rottura X di una determinata apparecchiatura abbia come funzione di densità

$$f(x) = \frac{1}{\lambda} e^{-x/\lambda}, \quad x > 0, \quad \text{e zero altrove}$$

si ha

$$E(X) = \int_{-\infty}^{\infty} x f(x) dx = \frac{1}{\lambda} \left[\frac{x e^{-x/\lambda}}{-1/\lambda} \right]_0^{\infty} + \lambda \int_0^{\infty} e^{-x/\lambda} dx = \int_0^{\infty} e^{-x/\lambda} dx = \lambda$$

Esempio C.23 Per la densità di probabilità

$$f(x) = \frac{1}{2x^2}, \quad |x| > 1, \quad \text{e zero altrove} \quad (\text{C.24})$$

di una variabile aleatoria X , si ha

$$\int_{-\infty}^{\infty} |x| f(x) dx = \int_{|x|>1} \frac{1}{2|x|} dx = \infty$$

e quindi il valore medio $E(X)$ non è definito (intuitivamente, se una sbarra ha la densità di massa (C.24), non esiste un punto di fulcro, ossia un punto di appoggio e di equilibrio).

Esempio C.24 Consideriamo il gioco del lancio di una moneta fino ad ottenere una testa; se la prima testa esce al primo lancio, si guadagna 2, se al secondo si guadagna 4, se al lancio k -mo 2^k . Si cerca quanto si deve pagare per rendere il gioco equo. Indicato con X il guadagno, si ha che la probabilità di avere $X = 2$ è $\frac{1}{2}$, di avere $X = 4$ è $\frac{1}{4}$, e in generale di avere $X = 2^k$ è $1/2^k$. Pertanto

$$E(X) = 2 \times \frac{1}{2} + 4 \times \frac{1}{4} + 8 \times \frac{1}{8} + \dots = 1 + 1 + 1 + \dots = \infty$$

Se ne ricava che con tale gioco si può guadagnare, qualunque sia la somma che si è disposti a pagare! Tale risultato, noto come *paradosso del gioco di S. Pietroburgo*, è ridimensionato dalla seguente osservazione. Supponiamo che il banco sia disponibile a pagare un massimo di 2^m . Allora la vincita $h(X)$ è data da $h(X) = x$ quando $x < 2^m$ e $h(x) = 2^m$ quando $x \geq 2^m$. Quindi

$$E(X) = 2 \times \frac{1}{2} + \dots + 2^{m-1} \times \frac{1}{2^{m-1}} + 2^m \left(\frac{1}{2^m} + \frac{1}{2^{m+1}} + \dots \right) = m - 1 + 2 = m + 1$$

Per esempio, se il banco è disposto a pagare al massimo 2^{20} , il guadagno atteso è solo 21, e pertanto se si paga più di tale somma il gioco non è equo. ■

Mediana Accanto alla nozione di valore medio di una variabile aleatoria, un'altra misura del centro di una distribuzione è la mediana. Si dice che a è una *mediana* di X se

$$P(X \leq a) \geq \frac{1}{2}, \quad P(X < a) \leq \frac{1}{2} \quad (\text{C.25})$$

Se X è una variabile aleatoria continua con funzione di distribuzione $F(x)$, allora a è una mediana se

$$P(X \leq a) = F(a) = \frac{1}{2} \quad (\text{C.26})$$

Più in generale, si chiama α -*frattile*, o *percentile*, ($0 < \alpha < 1$) di X il numero x_α tale che

$$F(x_\alpha) = P(x \leq x_\alpha) = \alpha$$

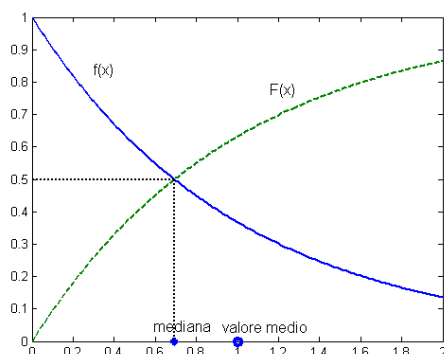


Figura C.7: Densità di probabilità $f(x) = e^{-x}$, $x > 0$ e funzione di distribuzione $F(x) = 1 - e^{-x}$, $x > 0$.

Esempio C.25 Se X è una variabile aleatoria con densità di probabilità $f(x) = e^{-x}$, $x > 0$, allora $F(x) = 1 - e^{-x}$, $x > 0$, e quindi X ha una mediana nel punto a soluzione dell'equazione $1 - e^{-a} = 1/2$, ossia $a = \log 2$. Il valore medio di X è invece $E(X) = \int_0^\infty x e^{-x} dx = 1$. L'esempio è illustrato in Figura C.7.

Esempio C.26 Supponiamo che X abbia la densità di probabilità uniforme $f(x) = \frac{1}{4}$, per $x = 1, 2, 3, 4$. Allora $P(X \leq 2) = \frac{1}{2}$ e $P(X < 2) = \frac{1}{4}$ e quindi 2 è una mediana per X . In modo analogo, si ha $P(X \leq 3) = \frac{3}{4}$ e $P(X < 3) = \frac{1}{2}$, e quindi anche 3 è una mediana per X . In effetti, è una mediana ogni valore di a , con $2 \leq a \leq 3$. ■

Come illustrato dall'esempio precedente, la mediana di una variabile aleatoria può non essere unica. Osserviamo, anche, che la mediana, ad esempio, di $X + Y$ non è la somma della mediana di X e della mediana di Y . Inoltre, il valore medio è il parametro corretto da utilizzare nei più importanti risultati di statistica, quale, ad esempio, il Teorema limite centrale (cfr. successivo Teorema C.2). Per tali motivi, per misurare il centro di una distribuzione X si preferisce usualmente il valore medio alla mediana, che comunque talvolta presenta il vantaggio di essere meno sensibile ai valori estremi della distribuzione. Con riferimento all'Esempio C.24, si può vedere che, mentre, come abbiamo visto, $E(X) = \infty$, la mediana di X è 2.

Valore medio di una funzione di una variabile aleatoria Data una variabile aleatoria X e la sua distribuzione di probabilità, il valore medio di una funzione $g(X)$ della variabile X può essere calcolato mediante il seguente risultato, noto anche come *law of the unconscious statisticians*.

Proposizione C.2 Se X è una variabile aleatoria discreta con densità di probabilità $p(x)$ e $g(x)$ è una funzione a valori reali, si ha

$$E(g(X)) = \sum_{x|p(x)>0} g(x)p(x) \quad (\text{C.27})$$

ove la somma è estesa a tutti i punti del range di X . Analogamente, se X è una variabile aleatoria continua con densità di probabilità $f(x)$ e $g(x)$ è una funzione a valori reali, si ha

$$E(g(X)) = \int_{-\infty}^{\infty} g(x)f(x) dx \quad (\text{C.28})$$

Esempio C.27 Sia X una variabile aleatoria discreta con densità di probabilità

$$p(0) = 0.2, \quad p(1) = 0.5, \quad p(2) = 0.3$$

Calcolare $E(X^2)$.

Per definizione, la variabile $Y = X^2$ è la variabile aleatoria che assume i valori $\{0^2, 1^2, 2^2\}$, con le corrispondenti probabilità

$$p_Y(0) = P(Y = 0^2) = 0.2; \quad p_Y(1) = P(Y = 1^2) = 0.5; \quad p_Y(4) = P(Y = 2^2) = 0.3$$

ove p_Y indica la densità di probabilità della variabile Y . Si ha quindi, come indicato dalla Proposizione C.2,

$$E(Y) = E(X^2) = 0 \times 0.2 + 1 \times 0.5 + 4 \times 0.3 = 1.7$$

Esempio C.28 Se X è uniformemente distribuita su $(0, 1)$, calcolare $E(X^3)$.

Applicando direttamente la Proposizione C.2, si ha

$$E(X^3) = \int_0^1 x^3 dx = \frac{1}{4}$$

■

Un semplice corollario della Proposizione (C.2) è il seguente.

Corollario C.1 Se a e b sono costanti, allora

$$E(aX + b) = aE(X) + b \quad (\text{C.29})$$

Momenti di una variabile aleatoria La quantità $E(X^n)$, con n intero ≥ 1 , è chiamata il *momento* n -mo della variabile aleatoria X ; in particolare, per $m = 1$ si ha il valore medio, detto anche il primo momento della variabile X . Dalla Proposizione C.2 si ha

$$E(X^n) = \begin{cases} \sum_{x|p(x)>0} x^n p(x), & \text{se } X \text{ è discreta} \\ \int_{-\infty}^{\infty} x^n f(x) dx, & \text{se } X \text{ è continua} \end{cases}$$

Altre quantità di interesse per descrivere una distribuzione di probabilità sono i *momenti centrali* di ordine n definiti da

$$\mu_m := E[(X - \mu)^m], \quad m = 2, 3, \dots$$

In particolare, il momento centrale del secondo ordine corrisponde alla *varianza*, indicata con $\text{var}(X)$, o anche semplicemente con σ^2 ,

$$\text{var}(X) \equiv \mu_2 = E[(X - E(X))^2] \quad (\text{C.30})$$

La quantità $\sigma = (\text{var}(X))^{1/2}$ viene detta *deviazione standard* della variabile aleatoria X ed è talvolta indicata con la notazione $\text{s.d.}(X)$.

La varianza di X misura il valore medio del quadrato della deviazione di X dal suo valore medio. Per il suo calcolo può essere utile il seguente risultato che segue immediatamente dalla Proposizione C.2

$$\text{var}(X) = E(X^2) - (E(X))^2 \quad (\text{C.31})$$

Esempio C.29 Calcolare la varianza $\text{var}(X)$ quando X rappresenta il risultato di un lancio di un dado non truccato.

Il valore medio $E(X)$ è dato da

$$E(X) = 1 \times \frac{1}{6} + 2 \times \frac{1}{6} + 3 \times \frac{1}{6} + 4 \times \frac{1}{6} + 5 \times \frac{1}{6} + 6 \times \frac{1}{6} = \frac{7}{2} = 3.5$$

e analogamente il momento secondo $E(X^2)$ è dato da

$$E(X^2) = 1 \times \frac{1}{6} + 2^2 \times \frac{1}{6} + 3^2 \times \frac{1}{6} + 4^2 \times \frac{1}{6} + 5^2 \times \frac{1}{6} + 6^2 \times \frac{1}{6} = \frac{1}{6} \times 91$$

Si ha pertanto

$$\text{var}(X) = \frac{91}{6} - \left(\frac{7}{2}\right)^2 = \frac{35}{12} \approx 2.91$$

Problema C.32 Dimostrare che se X è una variabile aleatoria che assume solo valori non negativi, allora per ogni valore $a > 0$ si ha

$$P(X \geq a) \leq \frac{E(X)}{a} \quad (\text{C.32})$$

SOLUZIONE. Dimostriamo la maggiorazione (C.32), nota in letteratura come *disuguaglianza di Markov*, nel caso di una variabile aleatoria X continua con densità $f(x)$. Si ha successivamente

$$\begin{aligned} E(X) &= \int_0^\infty x f(x) dx = \int_0^a x f(x) dx + \int_a^\infty x f(x) dx \\ &\geq \int_a^\infty x f(x) dx \geq \int_a^\infty a f(x) dx = a \int_a^\infty f(x) dx = a P(X \geq a) \end{aligned}$$

da cui il risultato (C.32).

Dalla maggiorazione (C.32) si ricava immediatamente il seguente risultato, noto come *disuguaglianza di Chebichev*.

Proposizione C.3 (disuguaglianza di Chebichev) Se X è una variabile aleatoria con valore medio μ e varianza σ^2 , allora per ogni valore $\epsilon > 0$

$$P(|X - \mu| \geq \epsilon) \leq \frac{\sigma^2}{\epsilon^2} \quad (\text{C.33})$$

Per la dimostrazione, basta applicare la disuguaglianza (C.32) alla variabile aleatoria non negativa $(X - \mu)^2$, con $a = \epsilon^2$

$$P((X - \mu)^2 \geq \epsilon^2) \leq \frac{E((X - \mu)^2)}{\epsilon^2} \Rightarrow P(|X - \mu| \geq \epsilon) \leq \frac{\sigma^2}{\epsilon^2}$$

Dalla (C.33), ponendo $\epsilon = k\sigma$, con k intero positivo, si ottiene la seguente maggiorazione

$$P(|X - \mu| \geq k\sigma) \leq \frac{1}{k^2} \quad (\text{C.34})$$

L'importanza delle disuguaglianze di Markov e di Chebichev sta nel fatto che esse permettono di ottenere limiti sulle probabilità quando della distribuzione di probabilità si conosce solo la media, o rispettivamente la media e la varianza.

Esempio C.30 Supponendo che il numero di articoli prodotti in una settimana da una fabbrica sia una variabile aleatoria con valore medio 50, calcolare

- (i) la probabilità che in una determinata settimana la produzione superi il numero di 100;
- (ii) la probabilità che in una determinata settimana la produzione sia tra le 40 e le 60 unità, sapendo che la varianza della produzione settimanale sia 10.

Si ha

- (i) Dalla disuguaglianza di Markov

$$P(X > 100) \leq \frac{E(X)}{100} = \frac{50}{100} = \frac{1}{2}$$

- (ii) Dalla disuguaglianza di Chebichev

$$P(|X - 50| \geq 10) \leq \frac{\sigma^2}{10^2} = \frac{1}{10} \Rightarrow P(|X - 50| < 10) \geq 1 - \frac{1}{10} = 0.9$$

Se ne ricava che la probabilità che durante la settimana fissata la produzione sia tra 40 e 60 unità è almeno 0.9.

Problema C.33 *Mostrare che se $E(X) = E(X^2) = 0$, allora $P(X = 0) = 1$.*

SOLUZIONE. Dalle ipotesi fatte si $\mu = \sigma = 0$. Utilizzando allora la disuguaglianza di Chebichev nella forma (C.34), si ottiene

$$P(|X| > 0) \leq \frac{1}{k^2}$$

per ogni intero positivo k . Quindi per ogni $\epsilon > 0$ si ha $P(|X| > 0) < \epsilon$, che implica che la variabile X assume il valore 0 con probabilità 1.

C.2.2 Variabili aleatorie con distribuzione congiunta

Siano X e Y due variabili aleatorie; ad esempio, se si sceglie nell'ambito di una popolazione un individuo a caso, X può essere il corrispondente peso e Y la sua altezza. La coppia (X, Y) è anche chiamata un *vettore aleatorio* (o bivariato); allo stesso modo si possono definire vettori aleatori a un numero qualunque di componenti.

Dato il vettore aleatorio (X, Y) , si definisce *funzione di probabilità cumulativa congiunta* di X e Y la funzione di due variabili

$$F(x, y) := P(X \leq x, Y \leq y) \quad (x, y) \in \mathbb{R}^2 \quad (\text{C.35})$$

La distribuzione del vettore (X, Y) è detta *discreta* se esiste un insieme numerabile di punti (x_i, y_j) tali che

$$p_{i,j} := P(X = x_i, Y = y_j) > 0, \quad \sum_i \sum_j p_{i,j} = 1$$

Le probabilità $p_{i,j}$ ($i = 1, 2, \dots, j = 1, 2, \dots$) sono chiamate le *densità di probabilità congiunta* di X e Y . Il range di (X, Y) è l'insieme dei punti ove $p_{i,j} > 0$.

Esempio C.31 Da un mazzo di 52 carte si estraggono a caso cinque carte. Sia X il numero di assi e Y il numero di re ottenuti. Il range delle variabili (X, Y) è l'insieme $\mathcal{S} = \{x = 0, 1, \dots, 4, y = 0, 1, \dots, 4, x + y \leq 5\}$. Si mostra allora facilmente che

$$p_{i,j} = P(X = i, Y = j) = \frac{\binom{4}{i} \binom{4}{j} \binom{44}{5-i-j}}{\binom{52}{5}}, \quad (i, j) \in \mathcal{S}$$

■

La distribuzione della coppia (X, Y) è chiamata *continua* se esiste una funzione non negativa $f(x, y)$ tale che

$$F(x, y) = \int_{-\infty}^x \int_{-\infty}^y f(u, v) \, du \, dv \quad (\text{C.36})$$

La funzione $f(x, y)$ è detta la *densità congiunta* di X e Y .

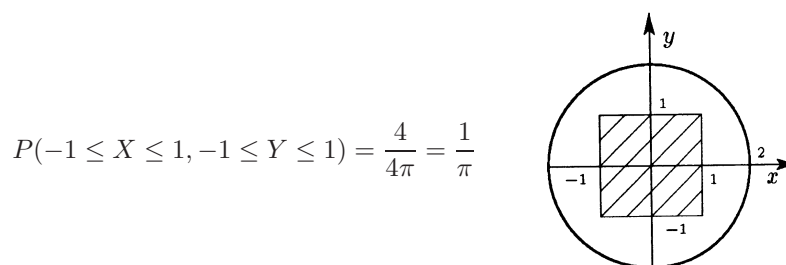
Esempio C.32 Il vettore aleatorio (X, Y) è uniformemente distribuito su un insieme $\Omega \subset \mathbb{R}^2$, la cui area esista finita, se $f(x, y) = 1/\text{area}(\Omega)$. Dato un insieme qualunque misurabile A , la probabilità che $(X, Y) \in A$ è data da

$$P((X, Y) \in A) = \iint_{A \cap \Omega} \frac{1}{\text{area}(\Omega)} \, dx \, dy = \frac{\text{area}(A \cap \Omega)}{\text{area}(\Omega)}$$

Supponiamo, ad esempio, che (X, Y) sia uniformemente distribuito sul cerchio di centro l'origine e raggio 2, e quindi $f(x, y) = 1/4\pi$. Si ha allora

$$P(X^2 + Y^2 \leq 1) = \frac{\pi}{4\pi} = \frac{1}{4}$$

e in maniera analoga



■

Generalizzando la Proposizione C.2, si ha che se X e Y sono due variabili aleatorie continue, con densità di probabilità congiunta $f(x, y)$, e g è una funzione delle due variabili, allora

$$E(g(X, Y)) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} g(x, y) f(x, y) \, dx \, dy \quad (\text{C.37})$$

Un analogo risultato si ha quando le variabili X e Y sono discrete.

Dalla (C.37) si ricava in particolare che per ogni coppia di costanti a, b si ha

$$E(aX + bY) = aE(X) + bE(Y) \quad (\text{C.38})$$

Il risultato può essere naturalmente generalizzato ad una combinazione lineare di un numero n qualunque di variabili aleatorie.

Esempio C.33 Nell'esperimento del lancio di tre dadi non truccati, il valore medio della somma X ottenuta può essere calcolato osservando che $X = X_1 + X_2 + X_3$, ove X_i rappresenta il numero ottenuto con il dado i -mo. Si ha pertanto

$$E(X) = E(X_1) + E(X_2) + E(X_3) = 3 \times \frac{7}{2} = \frac{21}{2}$$

■

Distribuzione di probabilità congiunta di funzioni di variabili aleatorie Siano X_1 e X_2 due variabili aleatorie con densità di probabilità congiunta $f(x_1, x_2)$ e siano Y_1 e Y_2 due funzioni assegnate di X_1, X_2 , ossia $Y_1 = g_1(X_1, X_2)$, $Y_2 = g_2(X_1, X_2)$. Supponiamo che g_1, g_2 verifichino le seguenti condizioni

1. Le equazioni $y_1 = g_1(x_1, x_2)$ e $y_2 = g_2(x_1, x_2)$ possono essere risolte univocamente rispetto a x_1 e x_2 , con soluzioni che denotiamo con $x_1 = h_1(y_1, y_2)$, $x_2 = h_2(y_1, y_2)$.
2. Le funzioni g_1 e g_2 hanno derivate parziali continue e sono tali che il seguente determinante (lo *jacobiano*) della trasformazione

$$J(x_1, x_2) = \begin{vmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x_1} & \frac{\partial g_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial g_2}{\partial x_1} & \frac{\partial g_2}{\partial x_2} \end{vmatrix}$$

sia diverso da zero in tutti i punti (x_1, x_2) .

Allora si può dimostrare che le variabili Y_1 e Y_2 sono variabili aleatorie continue con densità congiunta data da

$$f_{Y_1 Y_2}(y_1, y_2) = f(x_1, x_2) |J(x_1, x_2)|^{-1}, \quad \begin{cases} x_1 = h_1(y_1, y_2) \\ x_2 = h_2(y_1, y_2) \end{cases} \quad (\text{C.39})$$

Il risultato precedente può essere esteso opportunamente a un numero qualunque n di variabili. Ricordiamo anche esplicitamente il caso particolare di $n = 1$. Si suppone quindi che $Y = g(X)$, con g funzione derivabile e invertibile $x = h(y)$. Se X è una variabile aleatoria continua con densità $f_X(x)$, allora Y è una variabile aleatoria con densità

$$f_Y(y) = f_X(h(y)) |h'(y)| \quad (\text{C.40})$$

Problema C.34 Sia X una variabile aleatoria continua con densità $f_X(x) = e^{-x}$, $x > 0$. Calcolare la densità di probabilità delle variabili

- (i) $Y = X^{1/2}$
- (ii) $V = e^{-X}$

SOLUZIONE. Nel caso (i) si ha $X = Y^2$ e $h(y) = y^2$. Si ha quindi

$$f_Y(y) = f_X(y^2) |2y| = 2ye^{-y^2}, \quad y > 0$$

Nel caso (ii) si ha $X = -\log(V)$ e

$$f_V(v) = f_X(-\log v) \left| \frac{-1}{v} \right| = \frac{v}{v} = 1$$

e V è una variabile uniformemente distribuita su $[0, 1]$.

Distribuzioni marginali La distribuzione di X , e analogamente quella di Y , può essere ottenuta dalla distribuzione congiunta di X e Y ponendo

$$\begin{aligned} F_X(x) &= P(X \leq x) = P(X \leq x, Y \leq \infty) = F(x, \infty) \\ F_Y(y) &= P(Y \leq y) = P(X \leq \infty, Y \leq y) = F(\infty, y) \end{aligned}$$

Tale distribuzioni sono dette le *distribuzioni marginali* di X , e rispettivamente di Y . Nel caso discreto si ha

$$p_i = P(X = x_i) = \sum_j p_{ij}; \quad p_j = P(Y = y_j) = \sum_i p_{ij}$$

e nel caso continuo da

$$f_X(x) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) dy; \quad f_Y(y) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) dx$$

Come esemplificazione, se X è il peso di un individuo scelto a caso da una determinata popolazione e Y la sua altezza, la distribuzione marginale di X è la distribuzione del peso nell'ambito della popolazione.

Distribuzioni condizionate Ricordiamo che per due eventi qualunque E e F , la probabilità condizionata di E dato F , è definita quando $P(F) > 0$ da $P(E | F) = P(E \cap F)/P(F)$.

Se X e Y sono variabili aleatorie discrete, si può allora definire la *funzione di densità di probabilità condizionata* di X , nell'ipotesi che $Y = y_j$, per tutti i j tali che $P(Y = y_j) > 0$, ponendo

$$p_{X|Y}(x_i | y_j) = P(X = x_i | Y = y_j) = \frac{P(X = x_i, Y = y_j)}{P(Y = y_j)} = \frac{p_{ij}}{q_j} \quad (\text{C.41})$$

ove si è posto $q_j = P(Y = y_j)$. In modo analogo si definisce la funzione di distribuzione condizionata $F_{X|Y}$

$$F_{X|Y}(x_i | y_j) = P(X \leq x_i | Y = y_j) = \sum_{x_i \leq x} p_{X|Y}(x_i | y_j)$$

Come illustrazione, nell'esempio precedente in cui X è il peso e Y è l'altezza di un individuo di una popolazione, la probabilità condizionata di X dato che $Y = 160$ cm è la distribuzione del peso nell'ambito degli individui di altezza 160 cm.

Esempio C.34 Supponendo che le variabili aleatorie X e Y abbiano la seguente densità di probabilità

$$p_{1,1} = 0.5, \quad p_{1,2} = 0.2, \quad p_{2,1} = 0.2, \quad p_{2,2} = 0.3$$

calcolare la densità di probabilità di X dato che $Y = 1$.

Incominciamo a calcolare

$$q_1 = P(Y = 1) = p_{1,1} + p_{2,1} = 0.7$$

Si ha allora

$$p_{X|Y}(1 | 1) = \frac{P(X = 1, Y = 1)}{P(Y = 1)} = \frac{p_{1,1}}{q_1} = \frac{5}{7}$$

Analogamente, $p_{X|Y}(2 | 1) = p_{2,1}/q_1 = 2/7$. ■

Se le variabili aleatorie X e Y sono continue con densità di probabilità congiunta $f(x, y)$, allora la *densità di probabilità condizionata* di X , dato che $Y = y$, è definita per tutti i valori di y tali che $f_Y(y) > 0$ da

$$f_{X|Y}(x | y) = \frac{f(x, y)}{f_Y(y)} \quad (\text{C.42})$$

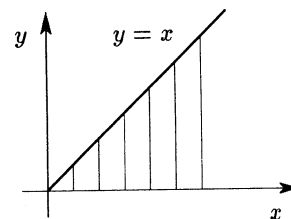
Il *valore atteso condizionato* di X , dato che $Y = y$, è definito da tutti i valori di y tali che $f_Y(y) > 0$ da

$$E(X | Y = y) = \int_{-\infty}^{\infty} x f_{X|Y}(x | y) dx \quad (\text{C.43})$$

In maniera analoga si definisce il valore atteso condizionato nel caso di variabili discrete.

Esempio C.35 Supponiamo che la densità congiunta di X e Y sia data da

$$f(x, y) = \begin{cases} 4y(x - y)e^{-(x+y)}, & 0 < x < \infty, \quad 0 \leq y \leq x \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$



Si vuole conoscere $E(X | Y = y)$. Si ha per $x > y$

$$\begin{aligned} f_{X|Y}(x | y) &= \frac{f(x, y)}{f_Y(y)} = \frac{4y(x - y)e^{-(x+y)}}{\int_y^{\infty} 4y(x - y)e^{-(x+y)} dx} = \frac{(x - y)e^{-x}}{\int_y^{\infty} (x - y)e^{-x} dx} \\ &= (\text{per integrazione per parti}) (x - y)e^{-(x-y)} \end{aligned}$$

Pertanto

$$E(X | Y = y) = \int_{-\infty}^{\infty} x f_{X|Y}(x | y) dx = \int_y^{\infty} x(x - y)e^{-(x-y)} dx = y + 2$$

■

Una proprietà importante del valore atteso condizionato è la seguente

$$E(X) = \int_{-\infty}^{\infty} E(X | Y = y) f_Y(y) dy \quad (\text{C.44})$$

Naturalmente, una proprietà analoga vale nel caso di variabili discrete.

Esempio C.36 Un topolino è intrappolato in un labirinto. Nella posizione in cui si trova può scegliere tre uscite. La prima uscita porta il topolino alla salvezza dopo un'ora di cammino. La seconda uscita porta ad un corridoio che riporta il topolino al punto di partenza dopo quattro ore di cammino. Infine, la terza uscita porta ad un corridoio che riporta il topolino al punto di partenza dopo sette ore. Si vuole calcolare il valore medio del tempo richiesto per raggiungere la salvezza, nell'ipotesi che le scelte di ogni uscita siano equiprobabili.

Indichiamo con X il tempo impiegato per raggiungere la salvezza, e con Y indichiamo la porta scelta inizialmente. Si ha

$$\begin{aligned} E(X) &= E(X | Y = 1)P(Y = 1) + E(X | Y = 2)P(Y = 2) + E(X | Y = 3)P(Y = 3) \\ &= \frac{1}{3}[E(X | Y = 1) + E(X | Y = 2) + E(X | Y = 3)] \end{aligned}$$

Osserviamo ora che dai dati del problema si ha $E(X | Y = 1) = 1$, mentre $E(X | Y = 2) = 4 + E(X)$, in quanto, nell'ipotesi di avere scelto la seconda uscita, dopo 4 ore la situazione diventa quella iniziale. Analogamente, si ha $E(X | Y = 3) = 7 + E(X)$. Si ha pertanto

$$E(X) = \frac{1}{3}[1 + 4 + E(X) + 7 + E(X)] \Rightarrow E(X) = 12$$

Variabili aleatorie indipendenti

Le variabili aleatorie X e Y sono dette essere *indipendenti* se per ogni x, y si ha

$$P(X \leq x, Y \leq y) = P(X \leq x) P(Y \leq y) \quad (\text{C.45})$$

In altre parole, X e Y sono indipendenti se, per ogni x e y , gli eventi $(X \leq x)$ e $(Y \leq y)$ sono indipendenti. Intuitivamente, X e Y sono indipendenti se l'informazione riguardante una delle variabili "non dice nulla" per l'altra variabile.

In termini della funzione di distribuzione F di X e Y , si ha che le due variabili sono indipendenti se e solo se

$$F(x, y) = F_X(x) F_Y(y) \quad \text{per ogni } x, y$$

Nel caso di variabili continue la condizione precedente si riduce alla seguente

$$f(x, y) = f_X(x) f_Y(y) \quad (\text{C.46})$$

Un analogo risultato si ha per le variabili discrete.

Esempio C.37 Sia $f(x, y) = 2e^{-x-2y}$, per $x > 0$ e $y > 0$, la funzione di densità congiunta delle variabili X e Y . Dal momento che il range del vettore aleatorio (X, Y) è un rettangolo e $f(x, y) = (e^{-x})(2e^{-2y})$, si ha che X e Y sono indipendenti.

Al contrario, se $f(x, y) = 2e^{-x-y}$, per $0 < x < y < \infty$, le variabili X e Y non sono indipendenti perché il range non è fattorizzabile. In effetti, se si conosce, ad esempio, che $Y = 1$, allora si sa che $X < 1$.

Esempio C.38 Nella *teoria cinetica dei gas* le tre componenti della velocità v_x , v_y e v_z di una molecola in un gas sono indipendenti tra loro e la probabilità $f(v_x, v_y, v_z)dv_x dv_y dv_z$ che una molecola abbia una velocità con componenti negli intervalli $[v_x, v_x + dv_x]$, $[v_y, v_y + dv_y]$ e $[v_z, v_z + dv_z]$ è il prodotto delle probabilità individuali,

$$\begin{aligned} f(v_x, v_y, v_z) dv_x dv_y dv_z &= f(v_x)f(v_y)f(v_z) dv_x dv_y dv_z \\ \Rightarrow f(v_x, v_y, v_z) &= f(v_x)f(v_y)f(v_z) \end{aligned} \quad (\text{C.47})$$

Se si suppone che la f dipenda solo dalla velocità $v = (v_x^2 + v_y^2 + v_z^2)^{1/2}$, ma non dalle singole componenti, l'equazione (C.47) diventa

$$f(v_x^2 + v_y^2 + v_z^2) = f(v_x)f(v_y)f(v_z)$$

Ora, solo una funzione esponenziale, $e^{a+b+c} = e^a e^b e^c$, soddisfa una relazione del tipo precedente, per cui

$$f(v_x) = K e^{\pm \zeta v_x^2}$$

con K e ζ costanti. Analoghe espressioni si hanno per $f(v_y)$ e $f(v_z)$, con le stesse costanti in quanto le distribuzioni sono le stesse in ogni direzione. Pertanto

$$f(v_x)f(v_y)f(v_z) = K^3 e^{\pm \zeta (v_x^2 + v_y^2 + v_z^2)} = f(v_x^2 + v_y^2 + v_z^2)$$

L'ambiguità del segno \pm può essere risolta sulla base di un ragionamento fisico: la probabilità di velocità molto grandi deve essere piccola; quindi, deve essere preso il segno negativo.

Per determinare la costante K , si impone che per definizione di densità di probabilità sia $\int_{-\infty}^{\infty} f(v_x) dv_x = 1$. Si ricava in questo modo $K = (\zeta/\pi)^{1/2}$. Considerando poi il valore medio della variabile v_x^2 , si può dimostrare (cfr. per i dettagli ad esempio P. W. Atkins [11]) che la costante ζ ha il valore $\zeta = m/(2kT)$, ove m è la massa della particella, T è la temperatura termodinamica in Kelvin e k è la costante di Boltzmann. In conclusione, si ha

$$f(v_x) = \left(\frac{m}{2\pi kT} \right)^{1/2} e^{-mv_x^2/2kT} \quad (\text{C.48})$$

L'espressione ora trovata è nota come *distribuzione di Maxwell-Boltzmann* delle velocità molecolari.

Dal risultato (C.48) si può ricavare la distribuzione delle velocità delle molecole indipendentemente dalla loro direzione di moto. Si incomincia a osservare che la probabilità che una molecola abbia le componenti della velocità negli intervalli $[v_x, v_x + dv_x]$, $[v_y, v_y + dv_y]$ e $[v_z, v_z + dv_z]$ è data da

$$f(v_x, v_y, v_z) dv_x dv_y dv_z = \left(\frac{m}{2\pi kT} \right)^{3/2} e^{-mv^2/2kT} dv_x dv_y dv_z$$

La probabilità $f(v) dv$ che la molecola abbia una velocità nell'intervallo $[v, v + dv]$ è la somma delle probabilità che essa sia in uno qualunque degli elementi di volume $dv_x dv_y dv_z$ in un guscio sferico di raggio v , che ha come volume $4\pi v^2 dv$. Pertanto,

$$f(v) = 4\pi \left(\frac{m}{2\pi kT} \right)^{3/2} v^2 e^{-mv^2/2kT} \quad (\text{C.49})$$

che è la *distribuzione di Maxwell* delle velocità (cfr. Figura C.8).

Il valore di v che rende massima la funzione $f(v)$ è chiamata la *velocità più probabile*. Tale valore, indicato usualmente con c^* , può essere calcolato trovando lo zero dell'equazione $df/dv = 0$. Si trova in questo modo

$$c^* = \left(\frac{2kT}{m} \right)^{1/2}$$

La *velocità media* \bar{c} è data dal valore medio di v secondo la densità di probabilità $f(v)$, ossia

$$\bar{c} = \int_0^{\infty} v f(v) dv = \left(\frac{8kT}{\pi m} \right)^{1/2} \left(\frac{8RT}{\pi M} \right)^{1/2}$$

ove R è la costante universale dei gas e M è la massa molare. Ad esempio, la velocità media degli atomi di cesio Cs in un forno a 500° è data dalla formula precedente, tenendo conto che $T = 773$ K, $M = 132.9$ g mol $^{-1}$, da $\bar{c} = 351$ m s $^{-1}$. ■

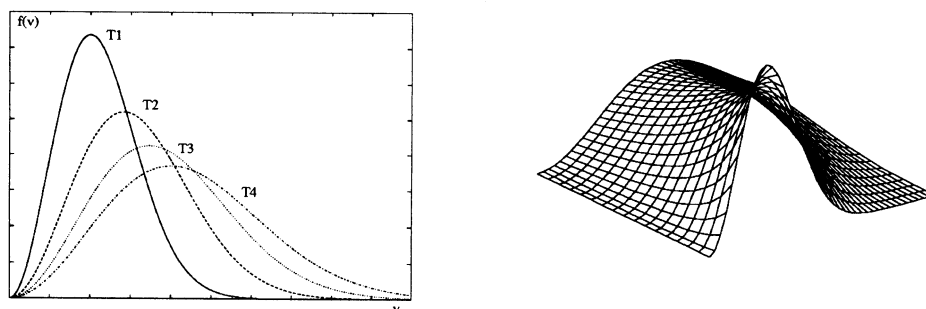


Figura C.8: Rappresentazione della distribuzione di Maxwell (C.49) in corrispondenza ad alcuni valori $T_1 > T_2 > T_3 > T_4$ della temperatura.

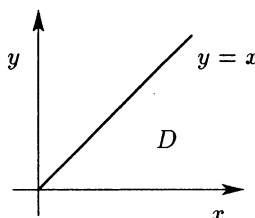
Si può dimostrare che se X e Y sono due variabili aleatorie indipendenti e h e g sono due qualunque funzioni, allora $U = h(x)$ e $V = g(y)$ sono variabili aleatorie indipendenti, ed inoltre

$$E(UV) = E(U)E(V) \quad (\text{C.50})$$

Problema C.35 Supponiamo che le durate X e Y di due apparecchiature siano indipendenti con densità $f_X(x) = \exp(-x/100)/100$, $x > 0$ e rispettivamente $f_Y(y) = \exp(-y/50)/50$, $y > 0$. Trovare la probabilità che X abbia una durata maggiore di quella di Y .

SOLUZIONE. Essendo le due variabili indipendenti, la distribuzione congiunta $f(x, y)$ è data dal prodotto $f_X(x)f_Y(y)$. Pertanto la probabilità richiesta $P(X > Y)$ è data da

$$\begin{aligned} P(X > Y) &= \iint_D f(x, y) \, dx dy \\ &= \int_0^\infty \frac{1}{100} e^{-\frac{x}{100}} \, dx \int_0^x \frac{1}{50} e^{-\frac{y}{50}} \, dy \\ &= \frac{1}{100} \int_0^\infty e^{-\frac{x}{100}} (1 - e^{-\frac{x}{50}}) \, dx = \frac{2}{3} \end{aligned}$$



Ricordiamo altri risultati importanti.

Proposizione C.4 Siano X_1, \dots, X_n delle variabili aleatorie indipendenti e sia $Y = a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_n X_n$. Allora

$$\text{var}(Y) = a_1^2 \text{var}(X_1) + a_2^2 \text{var}(X_2) + \dots + a_n^2 \text{var}(X_n) \quad (\text{C.51})$$

In particolare, quando tutte le variabili X_i hanno la stessa varianza σ^2 , si ha

$$\text{var} \left(\frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n} \right) = \frac{\sigma^2}{n}; \quad \text{s.d.} \left(\frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n} \right) = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

ossia, la variabilità della media di n osservazioni indipendenti, misurata dalla loro deviazione standard diminuisce come $n^{-1/2}$ all'aumentare del numero degli esperimenti.

Teorema C.1 (Legge dei grandi numeri) *Sia $X_1, X_2, \dots, X_n, \dots$ una successione di variabili aleatorie indipendenti aventi la stessa media μ e la stessa varianza σ^2 . Allora, per ogni $\epsilon > 0$, si ha*

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P \left(\left| \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n} - \mu \right| > \epsilon \right) = 0 \quad (\text{C.52})$$

In particolare, la legge dei grandi numeri stabilisce che la media aritmetica di una successione di variabili aleatorie aventi la stessa distribuzione (*di tipo qualunque*) converge, con probabilità 1, al valore medio della distribuzione.

Problema C.36 (misure sperimentali) *Supponiamo che le misure di una determinata grandezza possano essere affette da errori aleatori. Di tali errori non è nota la distribuzione, ma si ipotizza che gli errori nelle successive misurazioni siano indipendenti e abbiano la stessa distribuzione con media 0 e deviazione standard inferiore a 10^{-4} . Se vengono eseguite n misurazioni e si assume la media aritmetica come valore sperimentale della quantità misurata, stimare il valore di n per cui la differenza tra il valore sperimentale e il valore vero è minore di 10^{-4} con probabilità superiore a 0.99.*

SOLUZIONE. Se X_i è il risultato della misurazione i -ma, si ha che X_i ha valore medio μ e varianza 10^{-8} , ove μ è il valore vero della quantità misurata. La variabile $\bar{S}_n = (X_1 + X_2 + \dots + X_n)/n$ ha media μ e varianza σ^2/n . Applicando la disuguaglianza di Chebichev alla variabile \bar{S}_n e assumendo $\epsilon = 10^{-4}$, si ottiene

$$P \left(\left| \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n} - \mu \right| \geq 10^{-4} \right) \leq \frac{10^{-8}}{n \cdot 10^{-8}} = \frac{1}{n}$$

Pertanto, si trova il valore di n desiderato imponendo che $1/n \leq 1 - 0.99 = 10^{-2}$, ossia $n \geq 100$.

Teorema C.2 (Teorema del limite centrale) *Sia $X_1, X_2, \dots, X_n, \dots$, una successione di variabili aleatorie indipendenti e aventi la stessa distribuzione con media μ e varianza σ^2 . Allora la distribuzione della variabile aleatoria*

$$\frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n - n\mu}{\sigma\sqrt{n}}$$

tende alla distribuzione normale standard per $n \rightarrow \infty$, ossia per ogni $x \in \mathbb{R}$ si ha

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P \left(\frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n - n\mu}{\sigma\sqrt{n}} \leq x \right) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x e^{-t^2/2} dt \quad (\text{C.53})$$

Il Teorema del limite centrale, oltre al suo interesse teorico, fornisce un semplice modo per approssimare la probabilità della somma di variabili aleatorie indipendenti, e mostra quindi l'importanza della distribuzione normale.

Esempio C.39 Nell'ipotesi che X_i , $i = 1, \dots, 10$ siano variabili aleatorie indipendenti, ognuna distribuita uniformemente su $(0, 1)$, calcolare $P(\sum_{i=1}^{10} X_i > 7)$.

Si ha $E(X_i) = \frac{1}{2}$ e $\text{var}(X_i) = \frac{1}{12}$. Dal Teorema del limite centrale si ha

$$P \left(\sum_{i=1}^{10} X_i > 7 \right) = P \left(\frac{\sum_{i=1}^{10} X_i - 5}{\sqrt{10(\frac{1}{12})}} > \frac{7-5}{\sqrt{10(\frac{1}{12})}} \right) \approx 1 - \Phi(2.2) = 0.0139$$

ove si è posto

$$\Phi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x e^{-t^2/2} dt$$

Covarianza e correlazione

Abbiamo visto che l'indipendenza (stocastica) di due variabili aleatorie X e Y significa che la conoscenza di una delle due non fornisce alcuna informazione, di natura probabilistica, a riguardo dell'altra variabile. Ci si può quindi aspettare che quando le due variabili sono dipendenti, le due variabili possano in un certo senso variare insieme e dalla conoscenza di una si possa sapere qualcosa dell'altra. Come esemplificazioni, si pensi alla X come alla taglia del vestito e alla Y come all'altezza di un individuo, oppure alla X come al prezzo di un prodotto e alla Y come alla richiesta del prodotto; nel primo caso all'aumento della Y ci si aspetta un corrispondente aumento della X , mentre nel secondo all'aumento di una delle variabile corrisponde una diminuzione dell'altra.

La *covarianza* tra X e Y , definita nel seguente modo

$$\sigma_{XY} = \text{cov}(X, Y) := E[(X - E(X))(Y - E(Y))] \quad (\text{C.54})$$

fornisce una misura dell'associazione o della variazione congiunta di X e Y . Una formula utile per il suo calcolo è la seguente

$$\text{cov}(X, Y) = E(XY) - E(X)E(Y) \quad (\text{C.55})$$

dalla quale si ha che se X e Y sono indipendenti, allora $\text{cov}(X, Y) = 0$. Il risultato non può essere in generale invertito, nel senso che per due variabili si può avere $\text{cov}(X, Y) = 0$, senza che le due variabili siano indipendenti (cfr. Problema C.41). Nel paragrafo successivo vedremo tuttavia che le due condizioni sono del tutto equivalenti per la classe importante delle *distribuzioni normali*, o gaussiane.

Esempio C.40 Supponiamo che la densità congiunta delle due variabili X e Y sia

$$f(x, y) = \frac{1}{10x}, \quad 0 \leq y \leq x \leq 10 \quad \text{e zero altrove}$$

Si ha allora

$$\begin{aligned} E(XY) &= \int \int_{0 \leq y \leq x \leq 10} xy f(x, y) dx dy = \int_0^{10} \left(\int_y^{10} xy \frac{1}{10x} dx \right) dy \\ &= \frac{1}{10} \int_0^{10} y(10 - y) dy = \frac{100}{6} \\ E(X) &= \int_0^{10} \left(\int_y^{10} x \frac{1}{10x} dx \right) dy = \frac{1}{10} \int_0^{10} (10 - y) dy = 5 \\ E(Y) &= \int_0^{10} \left(\int_0^x y \frac{1}{10x} dy \right) dx = \int_0^{10} \frac{1}{10x} \frac{x^2}{2} dx = \frac{5}{2} \end{aligned}$$

e quindi

$$\text{cov}(X, Y) = E(XY) - E(X)E(Y) = \frac{25}{6}$$

■

Un risultato importante per l'interpretazione della covarianza è il seguente, noto anche come *disuguaglianza di Cauchy-Schwarz*.

Proposizione C.5 Se $E(X^2) < \infty$ e $E(Y^2) < \infty$, allora è definita la covarianza σ_{XY} e si ha

$$\sigma_{XY}^2 \leq \text{var}(X) \text{var}(Y) \quad (\text{C.56})$$

L'uguaglianza in (C.56) ha luogo se e solo se esistono le costanti $\alpha, \beta, c \in \mathbb{R}$, non tutte nulle tali che $P(\alpha X + \beta Y = c) = 1$.

Nelle applicazioni, anziché la covarianza si preferisce utilizzare la seguente quantità

$$\rho = \frac{\text{cov}(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y}$$

detto *coefficiente di correlazione*, in quanto tale coefficiente, a differenza della covarianza, è indipendente dalla scala utilizzata per misurare le variabili X e Y . Dal risultato (C.56) si ha

$$|\rho| \leq 1$$

e l'uguaglianza $\rho = 1$ si ha se e solo se con probabilità uno X e Y sono sulla stessa retta. Un valore di $|\rho|$ vicino a 1 indica pertanto una relazione *lineare* tra X e Y .

Nell'utilizzo del coefficiente di correlazione è opportuno tenere presente che esso misura soltanto come la variazione di una delle due variabili è legata alla variazione dell'altra. Non deve pertanto essere utilizzato per dimostrare l'esistenza di una relazione di causa-effetto tra X e Y . In effetti, le variabili possono apparire altamente correlate ma non essere associate direttamente; l'alta correlazione può essere dovuta ad esempio ad una terza variabile correlata sia ad X che ad Y . Un altro aspetto importante da tenere presente è il fatto che il coefficiente di correlazione misura una relazione di tipo lineare; in altre parole, due variabili possono essere legate da una relazione non lineare, e $|\rho|$ essere vicino allo zero.

Matrice di varianza-covarianza La matrice simmetrica \mathbf{V} di elementi $\sigma_{i,j} = \text{cov}(X_i, X_j)$, $i, j = 1, 2, \dots, n$ è detta la *matrice di varianza-covarianza*, o *matrice di dispersione*, o anche semplicemente *matrice di varianza* del vettore aleatorio $\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_n)$. Se indichiamo con \mathbf{a} il vettore $\mathbf{a} = [a_1, a_2, \dots, a_n]$, si ha

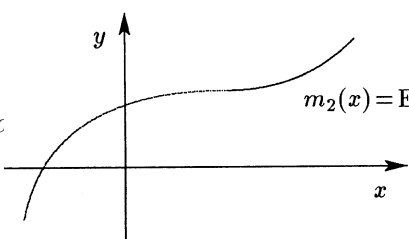
$$\text{var}(a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_n X_n) = \mathbf{a}^T \mathbf{V} \mathbf{a} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n a_i a_j \sigma_{i,j}$$

Tale relazione mostra che la matrice \mathbf{V} è semidefinita positiva. Se la caratteristica r di \mathbf{V} è minore di n , allora la distribuzione di \mathbf{X} è detta singolare. Questo significa che la distribuzione è concentrata su un sottospazio di dimensione r dello spazio euclideo \mathbb{R}^n . Per esempio, se $n = 2$ e $r = 1$ la distribuzione è concentrata su una retta nel piano (X_1, X_2) e $|\rho(X_1, X_2)| = 1$.

Regressione, regressione lineare

La funzione di *regressione di Y su X* , $m_2(x)$ è definita come il valore medio condizionato di Y dato $X = x$, ossia, ad esempio nel caso continuo (analoga interpretazione per le variabili

discrete)

$$\begin{aligned}
 m_2(x) &= E(Y \mid X = x) \\
 &= \int_{-\infty}^{\infty} y f_Y(y \mid X = x) dy \\
 &= \frac{\int_{-\infty}^{\infty} y f(x, y) dy}{f_X(x)}
 \end{aligned}$$


La curva $y = m_2(x)$ è chiamata la curva di regressione di Y su X ; in modo simile si può definire la curva di regressione di X su Y . Se X e Y sono indipendenti, la curva di regressione di X su Y (rispettivamente di Y su X) è semplicemente la retta parallela all'asse y , $x = \mu_X$ (rispettivamente all'asse x , $Y = \mu_Y$).

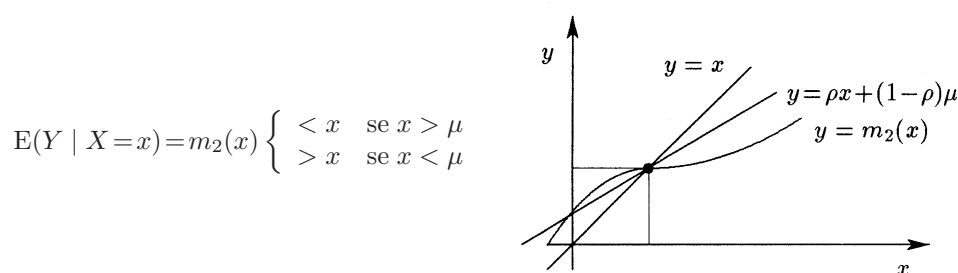
Se le variabili aleatorie X e Y sono funzionalmente dipendenti, ossia esiste una funzione g tale che $Y = g(X)$, allora $E(Y \mid X = x) = g(x)$.

Esempio C.41 (Legge di Galton) Il termine *regressione* ha la sua origine nella seguente osservazione attribuita al genetista Sir Francis Galton (1822–1911): *Population extremes regress toward their mean*. Tale osservazione significa che, ad esempio, i figli di genitori alti (o piccoli) sono in media più bassi (rispettivamente più alti) dei loro genitori. In termini di valore medio condizionato, il risultato può essere interpretato in questo modo (cfr. anche il successivo Capitolo 6).

Supponiamo che le variabili X e Y rappresentino rispettivamente l'altezza dei genitori e dei loro figli. Tali variabili hanno lo stesso valore medio e varianza e sono positivamente correlate (ossia, all'aumento di una variabile corrisponde un aumento dell'altra)

$$\mu_X = \mu_Y = \mu, \quad \sigma_X = \sigma_Y = \sigma, \quad \rho > 0$$

In accordo alla legge di Galton, il valore medio $E(Y \mid X = x)$ dell'altezza dei figli i cui genitori hanno altezza x , è più piccola (o rispettivamente più grande) di x se $x > \mu$ (o $x < \mu$)



Ossia, la curva di regressione $m_2(x)$ è al di sotto della retta $y = x$ per $x > \mu$ e al di sopra di tale retta se $x < \mu$.

Osserviamo che per variabili aleatorie generiche, la funzione $m_2(x)$ non obbedisce alla legge di Galton; tuttavia, il termine di regressione è utilizzato comunemente per indicare una media condizionata.

Rette di regressione Le curve di regressione, in generale tra loro distinte, non hanno normalmente un andamento rettilineo. Nelle applicazioni si preferisce tuttavia utilizzare la nozione di retta di regressione definita nel seguente modo. Viene detta *retta di regressione*

lineare di X su Y quella delle rette di equazione $x = \alpha y + \beta$ in corrispondenza alla quale è minima la deviazione quadratica media

$$E[(X - (\alpha Y + \beta))^2]$$

delle distanze misurate sulle parallele dell'asse x , tra le determinazioni di X e le corrispondenti determinazioni di $\alpha Y + \beta$. Si dimostra facilmente che per le costanti α, β si hanno le seguenti espressioni

$$\alpha = \rho \frac{\sigma_X}{\sigma_Y}, \quad \beta = \mu_X - \rho \frac{\sigma_X}{\sigma_Y} \mu_Y \quad (\text{C.57})$$

Si hanno in corrispondenza le seguenti rette di regressione, rispettivamente di X su Y e di Y su X

$$x - \mu_X = \rho \frac{\sigma_X}{\sigma_Y} (y - \mu_Y); \quad y - \mu_Y = \rho \frac{\sigma_Y}{\sigma_X} (x - \mu_X) \quad (\text{C.58})$$

Osserviamo che se $\rho = 0$ (non correlazione tra X e Y) le rette di regressione sono parallele agli assi coordinati. Se $\rho = \pm 1$ le due rette coincidono; abbiamo già osservato che in effetti in questi casi la dipendenza stocastica tra X e Y è un legame di dipendenza lineare. Osserviamo inoltre che in ogni caso le rette di regressione passano per il baricentro (μ_X, μ_Y) della distribuzione; se $\rho \neq 0$, l'inclinazione delle ascisse è positiva o negativa a seconda che sia $\rho > 0$ (*correlazione positiva*) o $\rho < 0$ (*correlazione negativa*).

L'importanza delle rette di regressione è legata al fatto che quando la distribuzione congiunta di probabilità delle variabili X e Y è una *distribuzione normale* (cfr. paragrafo successivo), le rette di regressione coincidono con le linee di regressione. Come esemplificazione, se le variabili X e Y nell'Esempio C.41 sono distribuite normalmente, la $m_2(x)$ coincide con la retta $y = \rho x + (1 - \rho)\mu$.

Problemi vari

Problema C.37 Supponiamo che un farmaco, che è noto essere efficiente al 90%, sia amministrato a tre differenti pazienti. Sia X il numero di pazienti per i quali il farmaco ha effettivamente risultati positivi. Determinare la funzione di densità di probabilità $f(x)$ e quindi trovare il valore medio $E(X)$ e la varianza $\text{var}(X)$.

SOLUZIONE. La funzione $f(x)$ è rappresentata nella seguente tabella

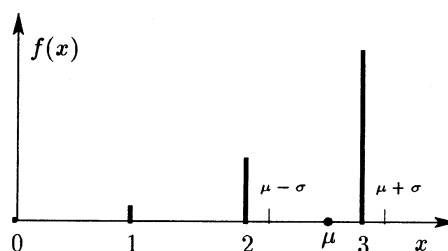
x	0	1	2	3
$f(x)$	$(0.1)^3 = 0.001$	$3(0.9)(0.1)^2 = 0.027$	$3(0.9)^2(0.1) = 0.243$	$(0.9)^3 = 0.729$

dalla quale si ricava

$$\mu = 1(0.027) + 2(0.243) + 3(0.729) = 2.7$$

$$E(X^2) = 7.56$$

$$\sigma^2 = E(X^2) - \mu^2 = 0.27; \quad \sigma = 0.52$$



Problema C.38 Supponiamo che le resistenze all'allungamento X e Y di due diversi materiali abbiano densità di probabilità congiunta proporzionale alla funzione $xy \exp[-(x+y)/\lambda]$, con $x, y > 0$ e λ costante positiva fissata. Determinare la densità di probabilità congiunta e la funzione di distribuzione congiunta. Calcolare inoltre la probabilità $P(X+Y > \lambda)$.

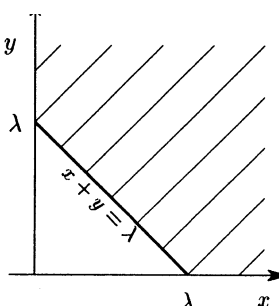
SOLUZIONE. La densità di probabilità congiunta è data da

$$f(x, y) = \begin{cases} cxy \exp[-(x+y)/\lambda], & x > 0, y > 0 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

Imponendo che $\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) dx dy = 1$, si ricava che $c = 1/\lambda^4$. La funzione di distribuzione è allora data da $F(x, y) = 0$ se $x \leq 0$ oppure $y \leq 0$, mentre se $x > 0$ e $y > 0$ si ha

$$\begin{aligned} F(X, Y) &= \int_0^x \int_0^y \frac{1}{\lambda^4} uv e^{-\frac{u+v}{\lambda}} dudv = \int_0^x \frac{u}{\lambda^2} e^{-\frac{u}{\lambda}} du \int_0^y \frac{v}{\lambda^2} e^{-\frac{v}{\lambda}} dv \\ &= \left[1 - e^{-x/\lambda} - \left(\frac{x}{\lambda}\right) e^{-x/\lambda} \right] \left[1 - e^{-y/\lambda} - \left(\frac{y}{\lambda}\right) e^{-y/\lambda} \right] \end{aligned}$$

Per definizione, si ha

$$P(X+Y > \lambda) = \iint_{x+y > \lambda} f(x, y) dx dy$$


L'insieme di integrazione è l'insieme tratteggiato in figura. Alternativamente, si può tenere conto che

$$P(X+Y > \lambda) = 1 - P(X+Y \leq \lambda)$$

e calcolare l'integrale sul triangolo di vertici $(0, 0)$, $(\lambda, 0)$, $(0, \lambda)$, ossia

$$P(X+Y > \lambda) = 1 - \int_0^\lambda \left(\int_0^{\lambda-y} \frac{1}{\lambda^4} xy e^{-(x+y)/\lambda} dx \right) dy$$

Tralasciando per brevità i dettagli del calcolo, si ottiene $P(X+Y > \lambda) = 8/3e \approx 0.98101$.

Problema C.39 L'esame dei ritmi circadiani dei ragni scorpione suggerisce che la distribuzione di probabilità della variabile aleatoria X , data dalla frazione di un giorno impiegata a nutrirsi, è data da $f(x) = 2 - 2x$, ove X può assumere ogni valore dell'intervallo $[0, 1]$. Mostrare che $f(x)$ è una densità di probabilità e calcolare la probabilità che X assuma un valore tra $\frac{1}{4}$ e $\frac{1}{2}$. Calcolare inoltre $E(X)$ e $\text{var}(X)$.

SOLUZIONE. Si ha

$$\int_0^1 f(x) dx = \left[2x - \frac{2x^2}{2} \right]_0^1 = 1$$

e quindi $f(x)$ è una densità di probabilità. Si ha quindi

$$P\left(\frac{1}{4} \leq X \leq \frac{1}{2}\right) = \int_{\frac{1}{4}}^{\frac{1}{2}} (2-2x) dx = \frac{5}{16}$$

e

$$\begin{aligned}\mu = E(X) &= \int_0^1 x(2-2x) dx = \left[x^2 - \frac{2x^3}{3}\right]_0^1 = \frac{1}{3} \\ \sigma^2 &= \int_0^1 x^2(2-2x) dx - \mu^2 = \frac{1}{18}\end{aligned}$$

Problema C.40 (funzione d'onda) *La funzione d'onda (wavefunction) di un elettrone nello stato di energia più basso di un atomo di idrogeno è $\psi = e^{-r/a_0}$, ove $a_0 = 52.9$ pm e r è la distanza dal nucleo³. Calcolare le relative probabilità di trovare l'elettrone in un elemento di volume 1.0 pm^3 localizzato: (a) nel nucleo; (b) ad una distanza a_0 dal nucleo.*

SOLUZIONE. Ricordiamo che la funzione d'onda ψ di una particella di massa m che si muove con energia E può essere calcolata come una opportuna soluzione della seguente equazione differenziale

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \Delta \psi + V \psi = E \psi$$

detta *equazione di Schrödinger*, ove V è l'energia potenziale della particella, \hbar (h-bar) è una modifica opportuna della costante di Planck

$$\hbar = \frac{h}{2\pi} = 1.055 \times 10^{-34} \text{ Js}$$

e Δ è l'operatore di Laplace $= \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$.

L'interpretazione di Born di ψ è che il quadrato della funzione d'onda ψ^2 (o $\bar{\psi}\psi$ se ψ è complessa) è proporzionale alla probabilità di trovare la particella in ogni punto dello spazio (cfr. Figura C.9). Più precisamente, ψ^2 , è una *densità di probabilità*; quindi, la probabilità di trovare la particella in un volume è proporzionale all'integrale di ψ^2 su tale volume

$$\text{probabilità} \propto \int_{\text{volume}} \psi^2 dx dy dz$$

Nei casi richiesti dal problema, tenendo conto che il volume considerato è sufficientemente piccolo (sulla scala dell'atomo) in maniera che si può considerare costante la funzione integranda ψ^2 , si ottiene nel caso (a) $r = 0$ e $\psi^2 = 1$ e quindi: probabilità $\propto 1.0 \text{ pm}^3$, mentre nel caso (b) $\psi^2 = e^{-2} = 0.14$ e quindi: probabilità $\propto 0.14 \times 1.0 \text{ pm}^3$. Pertanto, il rapporto delle probabilità è $1.0/0.14 = 7.1$, ossia è più probabile (di un fattore 7) che l'elettrone si trovi nel nucleo che nello stesso elemento di volume localizzato ad una distanza a_0 dal nucleo.

Procedendo in maniera analoga, per l'ione He^+ , per il quale per l'orbitale di energia più bassa si ha $\psi = e^{-2r/a_0}$, si ottiene come rapporto 55 e quindi l'indicazione di una funzione d'onda più compatta.

Se ψ è una soluzione dell'equazione di Schrödinger, allora è pure una soluzione $N\psi$, ove N è una generica costante. Si può utilizzare tale fatto per *normalizzare* opportunamente la funzione d'onda; più

³Ricordiamo che pm (picometro) = 10^{-12} m. Osserviamo inoltre che la funzione d'onda dipende solo dalla distanza dal nucleo e non dalla posizione angolare (per maggiori dettagli sul problema si veda ad esempio P. W. Atkins [11]).

precisamente, si calcola N in maniera che la probabilità che una particella sia tra x e $x + dx$ sia *uguale* a $(N\psi)(N\psi)$. Imponendo che la probabilità che una qualunque particella si trovi nel sistema, si trova

$$N^2 \int (\psi)^2 dx = 1 \Rightarrow N = \left(\frac{1}{\int (\psi)^2 dx} \right)^{1/2}$$

ove l'integrale è esteso a tutto lo spazio accessibile alla particella.

Ad esempio, per l'atomo di idrogeno si ha

$$\int (\psi)^2 d\tau = N^2 \int_0^\infty r^2 e^{-2r/a_0} dr \int_0^\pi \sin \theta d\theta \int_0^{2\pi} d\phi = N^2 \frac{a_0^3}{4} \times 2 \times 2\pi = \pi a_0^3 N^2$$

e quindi la *funzione d'onda normalizzata* è

$$\psi = \left(\frac{1}{\pi a_0^3} \right)^{1/2} e^{-r/a_0}$$

Mediante tale funzione è possibile ottenere la probabilità attuale di trovare l'elettrone nell'elemento di volume in ogni posizione, e non soltanto i valori relativi. In questo modo si trova nel caso (a) 2.2×10^{-6} e nel caso (b) 3.1×10^{-7} .

Per terminare il problema, calcoliamo il valore medio della distanza di un elettrone dal nucleo nell'atomo di idrogeno. Tale valore è dato

$$\langle r \rangle = \int (\psi)^2 r d\tau = \frac{1}{\pi a_0^3} \int_0^\infty r^3 e^{-2r/a_0} dr \int_0^\pi \sin \theta d\theta \int_0^{2\pi} d\phi = \frac{1}{\pi a_0^3} \times \frac{3! a_0^4}{2^4} \times 2 \times 2\pi = \frac{3}{2} a_0$$

Il risultato ottenuto significa che se viene eseguito un numero elevato di misurazioni della distanza dell'elettrone dal nucleo, allora la media aritmetica tende (nel senso della probabilità) al valore $\langle r \rangle$ dianzi ottenuto.

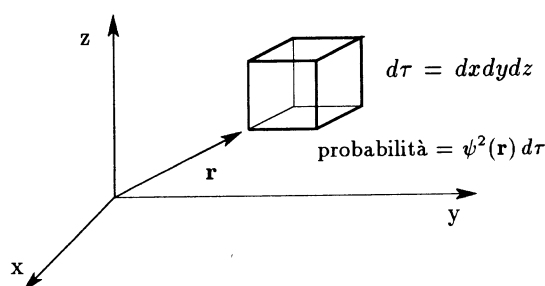
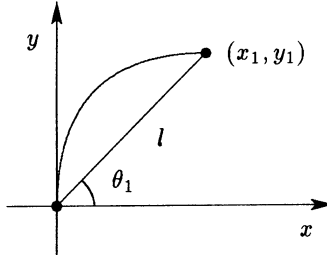


Figura C.9: Interpretazione di Born della funzione d'onda: la probabilità di trovare la particella nell'elemento di volume $d\tau = dx dy dz$ in una determinata posizione è proporzionale al prodotto $d\tau$ e il valore di ψ^2 in tale punto.

Problema C.41 Una pulce si muove casualmente su un piano con salti di lunghezza costante l e in direzione casuale ad ogni salto. Assunto il punto di partenza come origine di un sistema di assi coordinati, sia (X_n, Y_n) il vettore aleatorio corrispondente alle coordinate della posizione

della pulce dopo n salti. Si ha quindi

$$\begin{cases} x_n = \sum_{i=1}^n l \cos(\theta_i) \\ y_n = \sum_{i=1}^n l \sin(\theta_i) \end{cases}$$


ove i successivi angoli θ_i sono supposti uniformemente distribuiti nell'intervallo $(0, 2\pi)$.

- (i) Calcolare $E(X_n)$, $E(Y_n)$, $\text{var}(X_n)$, $\text{var}(Y_n)$ e $E(R_n^2)$, ove $R_n^2 = X_n^2 + Y_n^2$.
- (ii) mostrare che le variabili aleatorie X_n e Y_n sono non correlate, ma non stocasticamente indipendenti.

SOLUZIONE. Per le proprietà del valore medio, si ha

$$E(X_n) = nlE(\cos \theta_i) = nl \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \cos \theta d\theta = 0$$

In modo analogo si dimostra che $E(Y_n) = 0$. Si ha poi

$$\begin{aligned} \text{var}(X_n) &= E(X_n^2) = nl^2 E(\cos^2 \theta_i) + n(n-1)l^2 E(\cos \theta_i \cos \theta_j) \\ &= nl^2 E(\cos^2 \theta_i) = nl^2 \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \cos^2 \theta d\theta = \frac{1}{2} nl^2 \end{aligned}$$

ove si è utilizzato il fatto che dall'indipendenza degli angoli θ_i si ha $E(\cos \theta_i \cos \theta_j) = E(\cos \theta_i) E(\cos \theta_j) = 0$, quando $i \neq j$. Ne segue: $\text{var}(X_n) = \text{var}(Y_n) = nl^2/2$, e quindi

$$\begin{aligned} E(R_n^2) &= nl^2 \\ \text{cov}(X_n, Y_n) &= E(X_n Y_n) = nl^2 [E(\sin \theta_i \cos \theta_i) + (n-1)E(\sin \theta_i \cos \theta_j)] = 0 \end{aligned}$$

Le due variabili aleatorie X_n e Y_n sono pertanto non correlate. Per vedere che, tuttavia, non sono stocasticamente indipendenti, incominciamo ad osservare che per $n = 1$ si ha ad esempio

$$P\left(X_1 > \frac{l}{\sqrt{2}}, Y_1 > \frac{l}{\sqrt{2}}\right) = 0 \neq P\left(X_1 > \frac{l}{\sqrt{2}}\right) P\left(Y_1 > \frac{l}{\sqrt{2}}\right)$$

in quanto non esiste nessun angolo θ_1 con seno e coseno contemporaneamente maggiori di $1/\sqrt{2}$. La dimostrazione può essere estesa con un ragionamento di induzione al caso di n qualunque.

Nel paragrafo successivo vedremo che le distribuzioni delle variabili X_n e Y_n , essendo somme di variabili indipendenti, tendono, per $n \rightarrow \infty$, a delle distribuzioni normali $\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$, con valore medio nullo $\mu = 0$ e varianza $\sigma^2 = nl^2/2$. Se ne deduce che asintoticamente la distribuzione di R_n ha la densità

$$f_{R_n}(r) = \frac{r}{nl^2} e^{-r^2/nl^2}$$

Tale risultato può essere utilizzato per calcolare il valore medio della distanza dall'origine percorsa dalla pulce. Per n sufficientemente grande si ha

$$E(R_n) \approx \sqrt{n\pi} \frac{l}{2}$$

Problema C.42 (miscela) *In diversi problemi di ingegneria industriale o di chimica si presenta il seguente problema. Il prodotto finale è una miscela, in determinate proporzioni, di alcuni prodotti componenti. Note le caratteristiche statistiche (media, varianza) dei componenti e le proporzioni dei componenti nella miscela finale, si tratta di determinare le caratteristiche della miscela ottenuta.*

Più precisamente, siano date k quantità di diversi componenti con corrispondenti valori medi $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_k$ e varianze $\sigma_1^2, \sigma_2^2, \dots, \sigma_k^2$. Supponendo che il prodotto finale sia una miscela di tali componenti nelle proporzioni p_1, p_2, \dots, p_k , calcolare il valore medio $E(X)$ e la varianza $\text{var}(X)$ della miscela ottenuta X .

SOLUZIONE. Si ha

$$\mu = E(X) = E[E(X | i)] = \sum_{i=1}^k p_i \mu_i$$

Inoltre, tenendo conto che se X e Y sono due variabili aleatorie qualunque la varianza $\text{var}(X)$ è data da

$$\text{var}(X) = E[\text{var}(X | Y)] + E[E(X | Y)] \quad (\text{C.59})$$

si ha

$$\text{var}(X) = E[\text{var}(X | i)] + \text{var}[E(X | i)]$$

Ora

$$E[\text{var}(X | i)] = E(\sigma_i^2) = \sum_{i=1}^k p_i \sigma_i^2, \quad \text{var}[E(X | i)] = \text{var}(\mu_i) = \sum_i p_i (\mu_i - \mu)^2$$

Pertanto, la varianza richiesta è data da

$$\text{var}(X) = \sum_i p_i \sigma_i^2 + \sum_i p_i (\mu_i - \mu)^2$$

Il risultato mostra che la variazione del prodotto finale dipende in particolare dalla variazione tra i valori medi dei prodotti componenti; da qui il possibile rischio a mescolare prodotti i cui valori medi differiscono tra loro sensibilmente.

C.3 Modelli di probabilità discreti e continui

Nella costruzione di un modello stocastico si possono individuare i seguenti passi fondamentali:

- (i) l'identificazione di tutti i possibili risultati dell'esperimento;
- (ii) l'identificazione di tutti gli eventi di interesse;
- (iii) l'assegnazione delle probabilità agli eventi di interesse.

L'assegnazione delle probabilità costituisce la parte più interessante, ma anche la più complicata, del processo di costruzione di un modello. Nel paragrafo precedente abbiamo già esaminato alcuni esempi di distribuzioni di probabilità, in particolare il caso importante della *distribuzione uniforme*. In questo paragrafo considereremo altri esempi classici di modelli di probabilità che risultano molto utili nelle applicazioni della probabilità e della statistica. Prima di esaminare tali distribuzioni richiameremo, tuttavia, l'importante nozione della convergenza in distribuzione.

Ricordiamo che se $\{X_n\}$, $n = 1, 2, \dots$, è una successione di variabili aleatorie tali che la generica variabile X_n abbia come funzione di distribuzione $F_n(x)$, si dice che X_n converge in distribuzione per $n \rightarrow \infty$ a una variabile aleatoria X , con funzione di distribuzione $F(x)$, e si scrive $X_n \xrightarrow{d} X$, per $n \rightarrow \infty$, quando

$$F_n(x) \rightarrow F(x) \quad \text{per } n \rightarrow \infty$$

in tutti i punti x in cui $F(x)$ è continua. La distribuzione di X è detta *distribuzione asintotica* di X_n .

Problema C.43 *Mostrare che per ogni $n \geq 1$ la funzione*

$$f_n(x) = \begin{cases} 1 + \cos(2\pi nx) & \text{per } 0 \leq x \leq 1 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

è una densità di probabilità. Indicata con $F_n(x)$ la corrispondente funzione di distribuzione, studiare la convergenza delle successioni $\{f_n(x)\}$ e $\{F_n(x)\}$ per $n \rightarrow \infty$.

SOLUZIONE. Per ogni $n \geq 1$, si ha

$$\int_{-\infty}^{\infty} f_n(x) dx = \int_0^1 [1 + \cos(2\pi nx)] dx = 1 + \int_0^1 \cos(2\pi nx) dx = 1$$

Essendo d'altra parte $f_n(x) \geq 0$, le funzioni $f_n(x)$ rappresentano delle densità di probabilità. Per ogni n fissato, la funzione di distribuzione è data da

$$F_n(x) = \begin{cases} 0 & \text{per } x \leq 0 \\ \int_0^x [1 + \cos(2\pi nu)] du = x + \frac{1}{2\pi n} \sin(2\pi nx) & \text{per } 0 \leq x \leq 1 \\ 1 & \text{per } x \geq 1 \end{cases}$$

Mentre la successione $F_n(x)$ converge alla funzione $F(x)$, definita da $F(x) = 0$ per $x \leq 0$, $F(x) = x$, per $0 \leq x \leq 1$ e $F(x) = 1$ per $x \geq 1$, la successione $f_n(x)$ non ha limite, a causa del termine oscillante $\cos(2\pi nx)$ (cfr. Figura C.10).

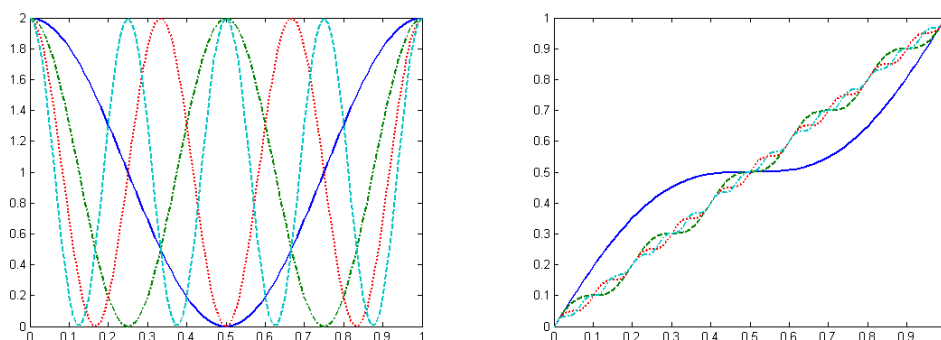


Figura C.10: Illustrazione del Problema C.43. Nella prima figura sono rappresentate le funzioni $f_n(x)$, per $n = 1, 2, 3, 4$ e nella seconda le funzioni $F_n(x)$, per $n = 1, 5, 10, 15$.

L'esempio proposto dal problema mostra che la convergenza in distribuzione di variabili continue non implica necessariamente quella delle densità corrispondenti. Si può comunque dimostrare il seguente risultato.

Proposizione C.6 Sia $\{X_n\}$ una successione di variabili aleatorie non negative a valori interi, con densità di probabilità $f_n(x)$, e sia X una variabile aleatoria non negativa a valori interi, con densità $f(x)$. Allora

$$X_n \xrightarrow{d} X \iff \lim_{n \rightarrow \infty} f_n(k) = f(k)$$

per tutti i numeri interi non negativi k .

C.3.1 Distribuzione normale

La distribuzione normale pare descritta per la prima volta da De Moivre nel 1733 come distribuzione limite della densità binomiale, quando il numero dei tentativi tende all'infinito (cfr. successivo Teorema C.3); mezzo secolo dopo venne “riscoperta” da Laplace e da Gauss nell'ambito dello studio del comportamento degli errori in misure astronomiche⁴. La distribuzione normale è di importanza fondamentale nelle applicazioni; il motivo principale di tale importanza è il *Teorema limite centrale*, ricordato in precedenza (cfr. Teorema C.2) e che in sintesi afferma che in un campionamento aleatorio estratto da una popolazione con varianza finita la media del campione ha una distribuzione che si “avvicina sempre più” alla distribuzione normale all'aumentare della grandezza del campione.

Si dice che una variabile aleatoria X è *distribuita normalmente* con valore medio μ e varianza $\sigma^2 > 0$ e si scrive⁵

$$X \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$$

se la densità di X è data dalla seguente funzione

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right), \quad x \in \mathbb{R}; \mu \in \mathbb{R}, \sigma > 0 \quad (\text{C.60})$$

In particolare, quando $\mu = 0$ e $\sigma = 1$ si dice che la variabile ha una *distribuzione normale standard*. Per brevità, tale variabile verrà indicata nel seguito come variabile Z ; quindi, $Z \sim \mathcal{N}(0, 1)$. In corrispondenza, si ha la seguente funzione di distribuzione

$$\Phi(z) = P(-\infty < Z < z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^z e^{-v^2/2} dv \quad (\text{C.61})$$

Le tabulazioni presenti in letteratura riportano usualmente i valori della probabilità $P(0 < Z < z)$ per opportuni valori di z . Per il calcolo di $\Phi(z)$ e di altre probabilità sono utili le seguenti uguaglianze che si dimostrano facilmente a partire dalla definizione.

$$\begin{aligned} P(-\infty < Z < z) &= 0.5 + P(0 < Z < z) \\ P(0 < Z < z) &= P(-z < Z < 0) \\ P(|Z| < z) &= P(-z < Z < z) = 2P(0 < Z < z) \\ P(|Z| > z) &= 2P(Z > z) = 2[0.5 - P(0 < Z < z)] \\ P(z_1 < Z < z_2) &= P(Z < z_2) - P(Z \leq z_1) \end{aligned}$$

⁴La distribuzione normale è legata anche al nome di L. A. J. Quetelet (1796-1874), matematico, statistico, astronomo e poeta belga, con la passione di raccogliere dati; mostrò l'interesse del modello probabilistico basato sulla distribuzione normale nella descrizione di numerosi fenomeni sociologici e antropologici.

⁵Il simbolo \sim significa “è distribuita come”. Analogamente, il simbolo $\dot{\sim}$ verrà utilizzato per indicare che una variabile segue approssimativamente la distribuzione indicata; il senso della approssimazione sarà precisato dal contesto.

Ricordiamo che la funzione $\Phi(z)$ è in relazione con la *funzione degli errori* $\operatorname{erf}(z)$ nel seguente modo

$$\operatorname{erf}(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^z e^{-u^2} du, \quad \Phi(z) = \frac{1}{2} \left[1 + \operatorname{erf} \left(\frac{z}{\sqrt{2}} \right) \right]$$

Per comodità, in Tabella C.6 sono riportati alcuni valori della distribuzione $\Phi(z)$. Utilizzando tale tabella, si ha ad esempio

$$P(|Z| \leq 0.62) = 2 P(0 < Z < 0.62) = 2 \left[\Phi(0.62) - \frac{1}{2} \right] = 2(0.732) - 1 = 0.464$$

z	$P(Z \leq z)$	z	$P(Z \leq z)$	z	$P(Z \leq z)$	z	$P(Z \leq z)$	z	$P(Z \leq z)$
0.00	.500	0.01	.504	0.02	.508	0.03	.512	0.04	.516
0.05	.519	0.06	.523	0.07	.527	0.08	.531	0.10	.539
0.11	.543	0.12	.547	0.13	.551	0.14	.555	0.15	.559
0.16	.563	0.17	.567	0.18	.571	0.19	.573	0.20	.579
0.21	.583	0.22	.587	0.23	.591	0.24	.594	0.25	.598
0.26	.602	0.27	.606	0.28	.610	0.29	.614	0.30	.617
0.31	.621	0.32	.625	0.33	.629	0.34	.633	0.35	.636
0.36	.640	0.37	.644	0.38	.648	0.39	.651	0.40	.655
0.41	.659	0.42	.662	0.43	.666	0.44	.670	0.45	.673
0.46	.677	0.47	.680	0.48	.684	0.49	.687	0.50	.691
0.51	.695	0.52	.698	0.53	.701	0.54	.705	0.55	.708
0.56	.712	0.57	.715	0.58	.719	0.59	.722	0.60	.725
0.61	.729	0.62	.732	0.63	.735	0.64	.738	0.65	.742
0.66	.745	0.67	.748	0.68	.751	0.69	.754	0.70	.758
0.71	.761	0.72	.764	0.73	.767	0.74	.770	0.76	.776
0.78	.782	0.80	.788	0.82	.793	0.84	.799	0.86	.805
0.88	.810	0.90	.815	0.92	.821	0.94	.826	0.96	.831
0.98	.836	1.00	.841	1.02	.846	1.04	.850	1.06	.855
1.08	.859	1.10	.864	1.12	.868	1.14	.872	1.16	.877
1.18	.881	1.20	.884	1.22	.888	1.24	.892	1.26	.896
1.28	.899	1.30	.903	1.32	.906	1.34	.909	1.36	.913
1.38	.916	1.40	.919	1.42	.922	1.44	.925	1.46	.927
1.48	.930	1.50	.933	1.55	.939	1.60	.945	1.65	.950
1.70	.955	1.75	.959	1.80	.964	1.85	.967	1.90	.971
1.95	.974	2.00	.977	2.05	.979	2.10	.982	2.15	.984
2.20	.986	2.25	.987	2.30	.989	2.35	.990	2.40	.991
2.45	.992	2.50	.993	2.55	.994	2.60	.995	2.65	.996
2.80	.997	2.90	.998	3.00	.998	3.20	.999	3.60	.999

Tabella C.6: Distribuzione normale standard $\Phi(z) = P(Z \leq z)$, $Z \sim \mathcal{N}(0, 1)$. Per simmetria, $\Phi(-z) = 1 - \Phi(z)$.

Problema C.44 *Dimostrare che la funzione*

$$f(z) = (2\pi)^{-1/2} \exp(-z^2/2)$$

è una funzione di densità di probabilità.

SOLUZIONE. Essendo chiaramente $f(z) > 0$ è sufficiente dimostrare che

$$\int_{-\infty}^{\infty} (2\pi)^{-1/2} \exp\left(\frac{-z^2}{2}\right) dz = 1$$

A tale scopo, posto $I = \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-z^2/2) dz$, essendo $I > 0$, sarà sufficiente dimostrare che $I^2 = 2\pi$. In effetti, osservando che in un integrale definito il nome della variabile indipendente non è essenziale e passando a coordinate polari $x = r \cos \theta$, $y = r \sin \theta$, si ha

$$\begin{aligned} I^2 &= \left(\int_{-\infty}^{\infty} \exp\left(\frac{-x^2}{2}\right) dx \right) \left(\int_{-\infty}^{\infty} \exp\left(\frac{-y^2}{2}\right) dy \right) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left(-\frac{x^2+y^2}{2}\right) dx dy \\ &= \int_0^{\infty} \int_0^{2\pi} \exp\left(\frac{-r^2}{2}\right) r d\theta dr = \left(\int_0^{\infty} r \exp\left(\frac{-r^2}{2}\right) dr \right) \left(\int_0^{2\pi} d\theta \right) \\ &= 2\pi \int_0^{\infty} \exp(-u) du = 2\pi \end{aligned}$$

Problema C.45 *Mostrare che se Z è una variabile aleatoria normale standard e $\sigma > 0$, allora $X = \sigma Z + \mu \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$, con μ generico numero reale. Viceversa, se $X \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$, allora $Z = (X - \mu)/\sigma \sim \mathcal{N}(0, 1)$.*

SOLUZIONE. Per definizione si ha

$$\begin{aligned} P(X \leq x) &= P(\sigma Z + \mu \leq x) = P\left(Z \leq \frac{x - \mu}{\sigma}\right) \\ &= \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{(x-\mu)/\sigma} e^{-(1/2)y^2} dy = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x e^{-(1/2)[(t-\mu)/\sigma]^2} dt \end{aligned}$$

ove nell'ultimo passaggio si è utilizzato il cambiamento di variabili $y = (t - \mu)/\sigma$. La seconda proprietà viene dimostrata in maniera analoga.

Problema C.46 *Supponendo che la misura X di una grandezza sia normalmente distribuita con valore medio $\mu = 50$ e deviazione standard $\sigma = 10$, calcolare la probabilità che la misura della grandezza sia compresa tra 40 e 70.*

SOLUZIONE. La probabilità richiesta è data da

$$\begin{aligned} P(40 < X < 70) &= P\left(\frac{40 - 50}{10} < \frac{X - 50}{10} < \frac{70 - 50}{10}\right) = P(-1 < Z < 2) = \Phi(2) - \Phi(-1) \\ &= \Phi(2) - (1 - \Phi(1)) = 0.9773 - (1 - 0.8413) = 0.8185 \end{aligned}$$

Procedendo come nel Problema C.45, si può dimostrare che se X è una variabile distribuita normalmente con parametri μ e σ^2 , allora $Y = \alpha X + \beta$ è pure distribuita normalmente con parametri $\alpha\mu + \beta$ e $\alpha^2\sigma^2$.

Più in generale, si può dimostrare che se X_1, X_2, \dots, X_n sono variabili aleatorie indipendenti distribuite normalmente: $X_i \sim \mathcal{N}(\mu_i, \sigma_i^2)$, $i = 1, 2, \dots, n$ allora

$$Y = a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_n X_n + b \Rightarrow Y \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2) \text{ con } \begin{cases} \mu = \sum_{i=1}^n a_i \mu_i + b \\ \sigma^2 = \sum_{i=1}^n a_i^2 \sigma_i^2 \end{cases}$$

Problema C.47 *Supponiamo che X_1, X_2, X_3 siano indipendenti con*

$$X_1 \sim \mathcal{N}(1, 2), \quad X_2 \sim \mathcal{N}(6, 2), \quad X_3 \sim \mathcal{N}(4, 16)$$

Calcolare il valore medio μ e la varianza σ^2 della variabile aleatoria $W = 2X_1 + X_2 - X_3 + 2$ e la probabilità $P(W > 0)$.

SOLUZIONE. Si ha

$$\mu = 2(1) + 1(6) - 1(4) + 2 = 6; \quad \sigma^2 = 4(2) + 1(2) + 1(16) = 26$$

Quindi $W \sim \mathcal{N}(6, 26)$. Ne segue

$$P(W > 0) = P\left(\frac{W - 6}{\sqrt{26}} > \frac{0 - 6}{\sqrt{26}}\right) = P(Z > -1.17) = \Phi(1.17) \approx 0.87$$

Problema C.48 Calcolare il valore medio e la varianza di una variabile aleatoria X con densità di probabilità (C.60).

SOLUZIONE. Si ha

$$\begin{aligned} E(X) &= \int_{-\infty}^{\infty} x \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) dx \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} (\sigma y + \mu) \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp(-y^2/2) dy \quad (y = (x-\mu)/\sigma) \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} y e^{-y^2/2} dy + \mu \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-y^2/2} dy = \mu \end{aligned}$$

In maniera analoga, si dimostra che $\text{var}(X) = \sigma^2$.

La densità di probabilità (C.60), che è completamente determinata dal valore medio μ e dalla varianza σ^2 , è rappresentata in Figura C.11. Come si vede, il valore di σ indica come la distribuzione è “raccolta” intorno al valore medio della distribuzione.

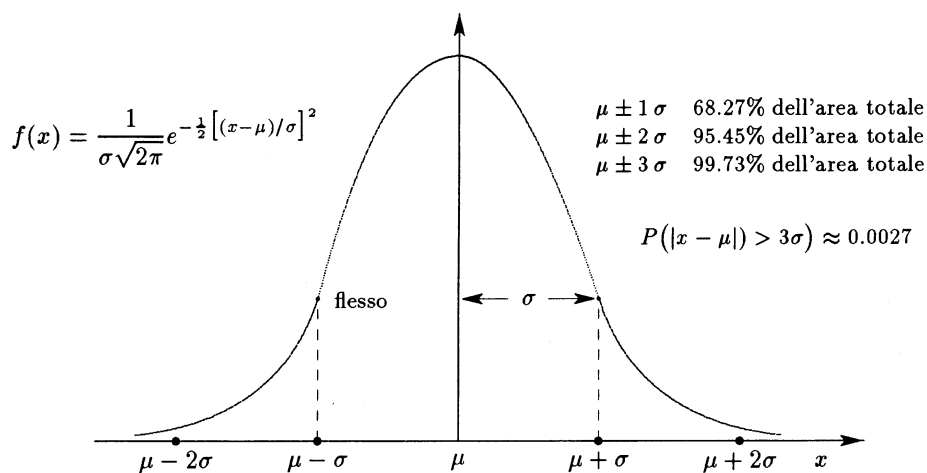


Figura C.11: Illustrazione della distribuzione normale $\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$.

In Tabella C.7 sono riportate alcune probabilità di coda (tail) relative alla distribuzione normale e che sono utilizzate in problemi di statistica. La notazione z_α , e analogamente $z_{\alpha/2}$, per $0 < \alpha < 1$ indica il quantile, o percentile, di ordine $1 - \alpha$. Più precisamente

$$P(Z > z_\alpha) = \alpha; \quad P(|Z| > z_{\alpha/2}) = \alpha \quad (\text{C.62})$$

α	$z_{\alpha/2}$	z_{α}
0.01	2.575	2.33
0.02	2.33	2.05
0.05	1.96	1.645
0.10	1.645	1.28

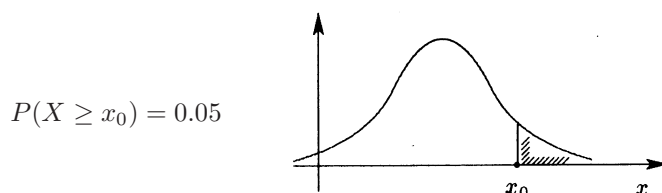
Tabella C.7: Probabilità di coda relative alla distribuzione normale: $P(Z > z_{\alpha}) = \alpha$, $P(|Z| > z_{\alpha/2}) = \alpha$.

Applicazioni mediche Dalla Figura C.11 si ha che la probabilità che una variabile X distribuita normalmente con valore medio μ e deviazione standard σ assuma valori compresi nell'intervallo $(\mu - 2\sigma, \mu + 2\sigma)$ vale approssimativamente 0.95. In medicina, nella misurazione di quantità, quali in un campione di sangue il potassio, il calcio, il sodio, il livello di colesterolo, i valori $\mu \pm 2\sigma$ vengono detti i *2-sigma limiti*.

Ad esempio in un individuo sano il valore medio e la deviazione standard del livello di potassio nel sangue sono stimati rispettivamente 4.4 e 0.45 in opportune unità di misura. Questo significa che approssimativamente il 95% degli individui sani ha un livello di potassio compreso tra $\mu - 2\sigma = 3.5$ e $\mu + 2\sigma = 5.3$. Un valore al di fuori di tale intervallo, pur non rappresentando necessariamente un'indicazione di una situazione patologica, dal momento che il 5% degli individui sani ha valori fuori dell'intervallo, segnala un possibile problema.

Problema C.49 Sia X la quantità di radiazioni che possono essere assorbite da un individuo prima di subire un danno irreparabile. Assumiamo che X sia una variabile aleatoria normale con valore medio $\mu = 500$ roentgen e deviazione standard $\sigma = 150$ roentgen. Si cerca il livello di dosaggio al di sopra del quale sopravvive solo il 5% delle persone esposte alle radiazioni.

SOLUZIONE. In termini di probabilità si tratta di trovare il punto x_0 tale che



Passando alla variabile standard, si ha

$$P(X \geq x_0) = P\left(\frac{X - 500}{150} \geq \frac{x_0 - 500}{150}\right) = P\left(Z \geq \frac{x_0 - 500}{150}\right) = 0.05$$

Dalla Tabella C.7 si ricava la seguente equazione nell'incognita x_0

$$\frac{x_0 - 500}{150} = 1.645 \Rightarrow x_0 = 150(1.645) + 500 = 746.75 \text{ roentgen}$$

Problema C.50 Supponiamo che in una determinata popolazione di primati il volume X della cavità cranica sia distribuito normalmente con valore medio $\mu = 1200$ cc e deviazione standard $\sigma = 140$ cc.

- (a) Trovare la probabilità che un membro della popolazione scelto a caso abbia una cavità cranica superiore a 1400 cc.

- (b) Calcolare $P(1000 \leq X \leq 1050)$.
- (c) Trovare il valore x_0 tale che il 20% dei primati della popolazione abbiano una cavità cranica inferiore a x_0 .
- (d) Trovare il valore x_0 tale che il 10% dei primati della popolazione abbiano una cavità cranica superiore a x_0 .

SOLUZIONE. Per la richiesta (a) si ha

$$P(X > 1400) = P\left(\frac{X - 1200}{140} > \frac{1400 - 1200}{140}\right) = 1 - P(Z \leq 1.43) = 1 - \Phi(1.43) = 0.0764$$

Analogamente per (b) si ha

$$\begin{aligned} P(1000 \leq X \leq 1050) &= P\left(\frac{1000 - 1200}{140} \leq Z \leq \frac{1050 - 1200}{140}\right) = P(-1.43 \leq Z \leq -1.07) \\ &= \Phi(1.43) - \Phi(1.07) = 0.923 - 0.857 \approx 0.0659 \end{aligned}$$

Per rispondere alla richiesta (c) è necessario risolvere la seguente equazione in x_0

$$P(X \leq x_0) = P\left(\frac{X - 1200}{140} \leq \frac{x_0 - 1200}{140}\right) = P\left(Z \leq \frac{x_0 - 1200}{140}\right) = \frac{20}{100} = 0.2$$

Dalla Tabella C.6 si ricava che la probabilità $0.8 = 1 - 0.2$ è ottenuta approssimativamente nel punto 0.84; pertanto dall'equazione precedente si ricava $(x_0 - 1200)/140 = -0.84$, da cui $x_0 = 1082.4$.

Analogamente, per (d) si ha l'equazione

$$P(X \geq x_0) = P\left(\frac{X - 1200}{140} \geq \frac{x_0 - 1200}{140}\right) = 0.1$$

Dalla Tabella C.7 si ricava $(x_0 - 1200)/140 = 1.28$, da cui $x_0 = 1379.2$.

Problema C.51 Supponendo che il tempo T impiegato dalla palpebra a chiudersi in seguito all'ingresso di un corpo estraneo nell'occhio sia una variabile normalmente distribuita con valore medio $\mu = 5\mu\text{s}$, calcolare quanto deve essere la deviazione standard σ se si vuole che il tempo impiegato sia inferiore a 4 con probabilità 0.3.

SOLUZIONE. La deviazione standard richiesta è la soluzione della seguente equazione

$$P(T \leq 4) = P\left(\frac{T - 5}{\sigma} \leq \frac{4 - 5}{\sigma}\right) = P\left(Z \leq \frac{-1}{\sigma}\right) = 0.3$$

Dalla Tabella C.6 si ricava che $\Phi(z) = 0.3$ per $z = -0.53$; pertanto

$$-0.53 = -\frac{1}{\sigma} \Rightarrow \sigma = 1.88\mu\text{s}$$

C.3.2 Distribuzione normale bivariata

Un vettore aleatorio (X_1, X_2) ha una *distribuzione normale bivariata* con valori medi μ_1, μ_2 , varianze σ_1^2, σ_2^2 e coefficiente di correlazione ρ e si scrive $(X_1, X_2) \sim \mathcal{N}_2(\mu_1, \mu_2, \sigma_1^2, \sigma_2^2, \rho)$ se la densità congiunta è data da

$$f(x_1, x_2) = \frac{1}{2\pi\sigma_1\sigma_2\sqrt{1-\rho^2}} e^{-\frac{1}{2(1-\rho^2)}q(x_1, x_2)} \quad -\infty < x_i < \infty \quad (\text{C.63})$$

ove

$$q(x_1, x_2) = \left(\frac{x_1 - \mu_1}{\sigma_1} \right)^2 - 2\rho \left(\frac{x_1 - \mu_1}{\sigma_1} \right) \left(\frac{x_2 - \mu_2}{\sigma_2} \right) + \left(\frac{x_2 - \mu_2}{\sigma_2} \right)^2$$

con $\sigma_i > 0$, $|\rho| < 1$. Per una rappresentazione grafica si veda Figura C.12.

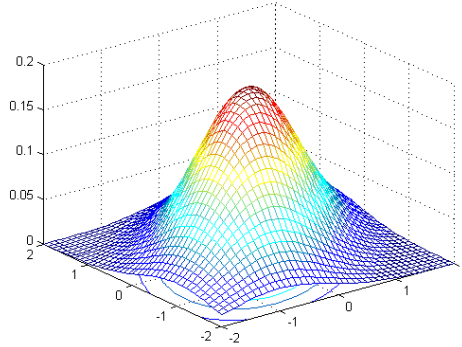


Figura C.12: Rappresentazione della distribuzione normale bivariata.

Se $(X_1, X_2) \sim \mathcal{N}_2(\mu_1, \mu_2, \sigma_1^2, \sigma_2^2, \rho)$, allora

$$E(X_i) = \mu_i, \quad \text{var}(X_i) = \sigma_i^2, \quad \text{corr}(X_i, X_j) = \rho$$

$$X_i \sim \mathcal{N}(\mu_i, \sigma_i^2), \quad X_1 | X_2 \sim \mathcal{N}\left(\mu_1 + \left(\frac{\rho\sigma_1}{\sigma_2}\right)(X_2 - \mu_2), \sigma_1^2(1 - \rho^2)\right)$$

con analogo risultato per $X_2 | X_1$. Inoltre le variabili X_1 e X_2 sono indipendenti se e solo se $\rho = 0$.

Esempio C.42 Supponiamo che il peso X_1 e l'altezza X_2 di un uomo scelto a caso costituisca un vettore (X_1, X_2) con distribuzione normale bivariata con valori medi $\mu_1 = 77$ Kg, $\mu_2 = 172.7$ cm e varianze $\sigma_1^2 = 82$ ($\sigma_1 = 9.06$) e $\sigma_2^2 = 103.3$ ($\sigma_2 = 10.2$) e con coefficiente di correlazione $\rho = 0.8$. Si ha allora $X_1 \sim \mathcal{N}(77, (9.06)^2)$ e, ad esempio, la probabilità di avere un uomo con altezza compresa tra 67.95 e 81.54 Kg. è data da

$$P(67.95 < X_1 < 81.54) = P\left(\frac{67.95 - 77.01}{9.06} < X_1 < \frac{81.54 - 77.01}{9.06}\right) = P(-1 < Z < 0.5) = 0.532$$

Supponiamo ora di sapere che l'uomo scelto abbia una altezza di 182.8 cm. Allora

$$X_1 | X_2 = 182.8 \sim \mathcal{N}\left(77 + \frac{0.8 \times 9.06}{10.16}(182.8 - 172), 82.10^2(1 - (0.8)^2)\right) = \mathcal{N}(84.76, (5.43)^2)$$

Pertanto, la probabilità che un uomo scelto a caso di altezza 182.8 cm pesi, ad esempio, più di 89.69 Kg è data da

$$P(X_1 > 89.69 | X_2 = 182.88) = P\left(\frac{X - 84.76}{5.43} > \frac{89.69 - 84.76}{5.43}\right) = P(Z > 1) \approx 0.159$$

Osserviamo che la deviazione standard condizionata del peso per una particolare altezza è in questo caso 5.4, mentre la deviazione standard marginale è 9.06. Questo riflette il fatto evidente che la distribuzione dei pesi per i maschi di una particolare altezza è meno dispersa della distribuzione dei pesi di tutti i maschi. ■

Un'altra utile proprietà riguardante le distribuzioni normali bivariate è contenuta nel seguente risultato.

Proposizione C.7 Se $(X_1, X_2) \sim \mathcal{N}(\mu_1, \mu_2, \sigma_1^2, \sigma_2^2, \rho)$ e $W = a_1X_1 + a_2X_2$, allora

$$W \sim \mathcal{N}(\nu, \tau^2), \quad \nu = a_1\mu_1 + a_2\mu_2, \quad \tau^2 = a_1^2\sigma_1^2 + a_2^2\sigma_2^2 + 2a_1a_2\rho\sigma_1\sigma_2$$

C.3.3 Distribuzioni associate con le prove di Bernoulli

Sia X una variabile aleatoria discreta con densità di probabilità

$$P(X = x) = f(x) = \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x}, \quad x = 0, 1, \dots, n \quad (\text{C.64})$$

ove n è un intero positivo e p è una costante tale che $0 \leq p \leq 1$. Si dice allora che X ha una *distribuzione binomiale* con parametri n e p e si scrive

$$X \sim \mathcal{B}(n, p)$$

Dallo sviluppo binomiale (cfr. Capitolo 3) si ha $\sum_{x=0}^n f(x) = (p + 1 - p)^n = 1$; si dimostrano inoltre i seguenti risultati

$$\mu = E(X) = np, \quad \sigma^2 = \text{var}(X) = np(1-p)$$

Se $X \sim \mathcal{B}(1, p)$, allora si dice che X ha una *distribuzione di Bernoulli*⁶ con media p . In tale caso

$$f(x) = p^x(1-p)^{1-x} = \begin{cases} p & \text{se } x = 1 \\ 1-p & \text{se } x = 0 \end{cases}, \quad E(X) = p, \quad \text{var}(X) = p(1-p)$$

Una prova di Bernoulli (*Bernoulli trial*) è un esperimento che ha soltanto due possibili (incompatibili) risultati, usualmente indicati come “successo” e rispettivamente “fallimento”. Ad esempio, per un insieme di votanti in una elezione, si potrebbe chiamare successo quando un votante vota un candidato A e un fallimento in caso contrario; per una popolazione di pazienti si potrebbe chiamare successo quando un paziente muore e un fallimento quando il paziente vive (come si vede, le parole “successo” e “fallimento” in un esperimento di Bernoulli non comportano un giudizio di merito). In generale, si pone $X = 1$ se il risultato di un esperimento di Bernoulli è un successo e $X = 0$ se un fallimento. Allora X è una variabile aleatoria con media p uguale alla probabilità di un successo.

Proposizione C.8 Se si eseguono n prove di Bernoulli indipendenti, ciascuna con probabilità p di successo, e X è il numero di successi, allora $X \sim \mathcal{B}(n, p)$.

Come illustrazione, si consideri $n = 5$ e si calcoli $P(X = 2)$, ossia la probabilità di avere esattamente due successi S e tre fallimenti F . Dal momento che gli eventi sono indipendenti, si ha ad esempio

$$P(SSFFF) = P(S)P(S)P(F)P(F)P(F) = p^2(1-p)^3$$

Tenendo conto che vi sono $\binom{5}{2}$ ordinamenti differenti di due S e tre F , si ha quindi

$$P(X = 2) = P(SSFFF) + P(FSFSF) + \dots = \binom{5}{2} p^2(1-p)^3$$

⁶Jacob Bernoulli (1654–1705).

Corollario C.2 *Supponiamo di eseguire n successive estrazioni con reintroduzione da una popolazione di grandezza N nella quale pN sono successi e $(1-p)N$ sono fallimenti. Allora $X \sim \mathcal{B}(n, p)$*

Per la dimostrazione basta tenere conto che in ogni estrazione la probabilità di successo è p e che la reintroduzione assicura l'indipendenza delle successive estrazioni.

Ricordiamo infine il seguente risultato.

Proposizione C.9 *Se X_1, \dots, X_k sono variabili aleatorie indipendenti, con $X_i \sim \mathcal{B}(n_i, p)$, allora per la variabile $S = \sum_i X_i$ si ha $S \sim \mathcal{B}(N, p)$, con $N = \sum_i n_i$.*

Problema C.52 *Calcolare (a) la probabilità di ottenere almeno un sei nel lancio di sei dadi non truccati, (b) la probabilità di ottenere almeno due sei dal lancio di dodici dadi non truccati.*

SOLUZIONE. Si ha

$$P_{\text{nessun sei}} = \binom{6}{0} \left(\frac{1}{6}\right)^0 \left(\frac{5}{6}\right)^6 \approx 0.335$$

e quindi

$$P_{\text{uno o più sei}} = 1 - \binom{6}{0} \left(\frac{1}{6}\right)^0 \left(\frac{5}{6}\right)^6 \approx 0.665$$

In modo analogo, nell'esperimento (b) si ha

$$\begin{aligned} P_{\text{due o più sei}} &= 1 - \left[\binom{12}{0} \left(\frac{1}{6}\right)^0 \left(\frac{5}{6}\right)^{12} + \binom{12}{1} \left(\frac{1}{6}\right)^1 \left(\frac{5}{6}\right)^{11} \right] \\ &\approx 1 - (0.1122 + 0.2692) \approx 0.619 \end{aligned}$$

Se ne deduce che (a) è più probabile di (b).

Problema C.53 *Uno studente sostiene un esame costituito da 25 domande, ciascuna delle quali ha 5 possibili risposte. Si cerca la probabilità che lo studente dia al più otto risposte corrette, nell'ipotesi che lo studente dia risposte casuali e indipendenti. Si cerca inoltre la probabilità che le risposte corrette siano da quattro a sette.*

SOLUZIONE. Indicato con X il numero delle risposte corrette, la variabile aleatoria X segue la distribuzione binomiale $\mathcal{B}(25, 0.2)$, con $n = 25$ e $p = 1/5 = 0.2$. Pertanto

$$P(X \leq 8) = F(8) \approx 0.953, \quad P(4 \leq X \leq 7) = F(7) - F(3) \approx 0.891 - 0.234 = 0.657$$

Problema C.54 *Se la probabilità di un pezzo difettoso è 0.1, calcolare il valore atteso e la deviazione standard dei pezzi difettosi su un totale di 400 pezzi.*

SOLUZIONE. Il numero X dei pezzi difettosi segue la distribuzione binomiale $\mathcal{B}(400, 0.1)$. Il valore atteso, ossia il valore medio, dei pezzi difettosi è dato da $np = (400)(0.1) = 40$ e la varianza è data da $\sigma^2 = np(1-p) = (400)(0.1)(0.9) = 36$. La deviazione standard richiesta è quindi data da $\sigma = 6$.

Problema C.55 (efficacia di un farmaco) *Supponiamo che un farmaco, che si conosce essere efficace nel 30% delle sue applicazioni, sia somministrato a 10 pazienti scelti a caso. Calcolare la probabilità che esso sia efficace in non meno di cinque pazienti.*

SOLUZIONE. La variabile aleatoria X definita dal numero dei successi S (il farmaco è efficace) segue la distribuzione binomiale $\mathcal{B}(10, 0.3)$. Il problema chiede il calcolo di $P(X \geq 5)$. Si ha

$$P(X \geq 5) = \sum_{x=5}^{10} \binom{10}{x} (0.3)^x (0.7)^{10-x} = 0.15$$

Problema C.56 Supponiamo che un farmaco che inibisce la sintesi di proteine sia iniettato in ratti. Usualmente, 4 su 20 ratti muoiono prima della fine dell'esperimento. Calcolare la probabilità che, se 10 animali sono trattati con il farmaco, almeno 8 siano vivi alla fine dell'esperimento.

SOLUZIONE. Indicato con X il numero dei sopravvissuti, si ha $X \sim \mathcal{B}(10, p)$, ove la probabilità di sopravvivenza p è data da $p = 1 - 4/20 = 16/20 = 0.8$. Il problema chiede il calcolo di

$$P(X \geq 8) = 1 - P(X \leq 7) = 0.6778$$

Problema C.57 Con una moneta truccata la probabilità di fare testa in un singolo lancio sia p . Calcolare il valore di p in modo che la probabilità di ottenere in 5 lanci indipendenti esattamente 3 teste sia data da $144/625$.

SOLUZIONE. Essendo la probabilità di ottenere testa esattamente tre volte in cinque lanci data da

$$\binom{5}{3} p^3 (1-p)^2 = 10 p^3 (1-p)^2$$

si ha da risolvere la seguente equazione

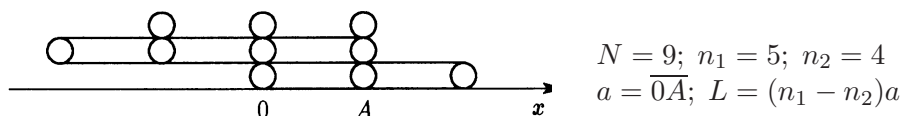
$$10p^3(1-p)^2 = \frac{144}{625}$$

Per la funzione

$$g(p) := 10p^3(1-p)^2 - \frac{144}{625} \quad (\text{C.65})$$

si ha $g(0) = g(1) = -144/625$ e $g(1/2) \approx 0.0821$; essendo la funzione $g(p)$ continua, esistono almeno due radici reali p_1 e p_2 comprese rispettivamente nell'intervallo $[0, 1/2]$ e $[1/2, 1]$. Per una illustrazione grafica si veda la Figura C.13, ove nella tabella sono riportati i risultati ottenuti mediante il metodo di Newton a partire da due diversi valori iniziali.

Problema C.58 Consideriamo una macromolecola formata da N molecole elementari di lunghezza a , supposte indipendenti. L'insieme costituisce una catena articolata lineare. Si prende come origine una delle estremità della catena. Ogni elemento rimane parallelo all'asse x ed è libero di orientarsi in un senso o nell'altro. La situazione è illustrata su un esempio nella figura seguente, ove n_1 (rispettivamente n_2) indica il numero delle molecole elementari orientate verso $x > 0$ (rispettivamente $x < 0$) e L indica la lunghezza totale della catena.



Individuare la distribuzione di probabilità corrispondente alla variabile aleatoria X : “numero delle molecole elementari orientate verso $x > 0$ ”. Ricavare quindi la lunghezza media della catena.

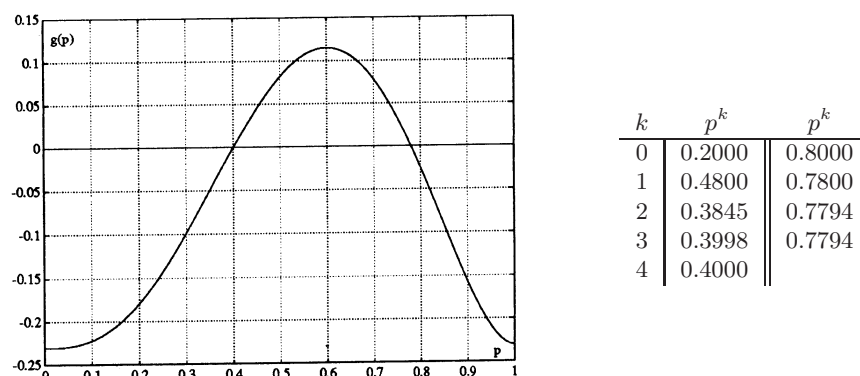


Figura C.13: Grafico della funzione $g(p)$ definita in (C.65) e risultati ottenuti con il metodo di Newton $p^{k+1} = p^k - g(p^k)/g'(p^k)$.

SOLUZIONE. Sia p (rispettivamente $q = 1 - p$) la probabilità che la molecola elementare sia orientata verso $x > 0$ (rispettivamente $x < 0$). Si ha allora $X \sim \mathcal{B}(N, p)$.

Posto $m = n_1 - n_2$, dalla relazione $n_1 + n_2 = N$ si ha $m = 2n_1 - N$. Essendo il valore medio di n_1 uguale a Np , si ha che il valore medio di m è dato da $2Np - N = N(2p - 1)$. La lunghezza media della catena è quindi data da $\bar{L} = N(2p - 1)a$. In particolare, per $p = 1/2$ si ha $\bar{L} = 0$.

Per il calcolo della distribuzione binomiale è utile il seguente risultato, noto in letteratura come *Teorema di DeMoivre-Laplace* e illustrato in Figura C.14.

Teorema C.3 Sia $X_n \sim \mathcal{B}(n, p)$. Allora

$$\frac{X_n - np}{(np(1-p))^{1/2}} \xrightarrow{d} Z \sim \mathcal{N}(0, 1) \quad \text{per } n \rightarrow \infty$$

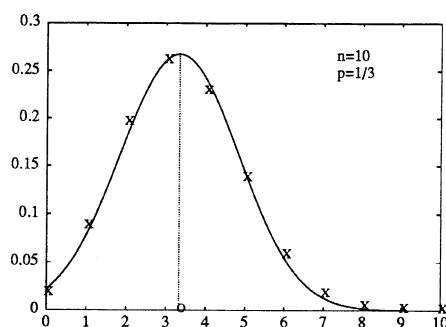
$$\text{ossia } \lim_{n \rightarrow \infty} P\left(a \leq \frac{X_n - np}{\sqrt{npq}} \leq b\right) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_a^b e^{-u^2/2} du.$$

Dal Teorema C.3 si ricava che se $X \sim \mathcal{B}(n, p)$, per n sufficientemente grande

$$\frac{X - np}{(np(1-p))^{1/2}} \sim \mathcal{N}(0, 1) \tag{C.66}$$

ossia la variabile aleatoria a primo membro può essere approssimata dalla distribuzione normale standard. In pratica, si accetta tale approssimazione quando $np \geq 5$ e $n(1-p) \geq 5$. Quando n è grande, ma $np < 5$, la distribuzione binomiale può essere approssimata convenientemente dalla distribuzione di Poisson (cfr. successivo paragrafo C.3.4). Per tenere conto del fatto che la distribuzione binomiale è discreta, mentre la distribuzione normale è continua, per l'approssimazione (C.66) si utilizza un “correttivo”. Più precisamente, si sostituisce all'evento $X = k$ per la variabile binomiale, l'evento $k - 0.5 < X < k + 0.5$. Per esempio, si sostituisce $P(5 < X < 8)$ con $P(5.5 < X < 7.5)$ e $P(5 \leq X \leq 8)$ con $P(4.5 < X < 8.5)$.

Problema C.59 Supponiamo che l'altezza degli individui di una determinata popolazione sia una variabile normalmente distribuita con valore medio $\mu = 167$ cm e deviazione standard



se $npq \geq 1$, allora

$$\binom{n}{k} p^k q^{n-k} \approx \frac{1}{\sqrt{2\pi npq}} e^{-(k-np)^2 / 2npq}$$

Figura C.14: Illustrazione del Teorema di DeMoivre-Laplace.

$\sigma = 3$ cm. Calcolare la percentuale degli individui che hanno rispettivamente altezza superiore a 170 cm e compresa tra 161 cm e 173 cm.

Se si estrae, inoltre, un campione di quattro individui, calcolare la probabilità che tutti e quattro abbiano altezza superiore a 170 cm e la probabilità che esattamente due abbiano altezza inferiore alla media.

SOLUZIONE. Se X è l'altezza degli individui della popolazione, si ha $X \sim \mathcal{N}(167, 9)$; pertanto

$$P(X > 170) = P\left(\frac{X - 167}{3} > \frac{170 - 167}{3}\right) = P(Z > 1) = 1 - \Phi(1) = 16\%$$

Indichiamo, ora, con Y il numero degli individui estratti che hanno altezza inferiore a 170 cm; si ha $Y \sim \mathcal{B}(4, p)$, con $p = P(X > 170) = 0.16$. Quindi

$$P(Y = 4) = (0.16)^4 = 0.0007$$

In modo analogo, tenendo presente che $p = P(X > 167) = 0.5$, si ha che il numero degli individui estratti con altezza inferiore al valore medio è una variabile aleatoria Z con $Z \sim \mathcal{B}(4, 0.5)$; pertanto

$$P(Z = 2) = \binom{4}{2} (0.5)^4 = 0.375$$

Problema C.60 Calcolare quanti figli dovrebbe avere una famiglia in modo che con probabilità 0.95 abbia almeno un maschio e almeno una femmina.

SOLUZIONE. Indichiamo con n il numero dei figli di una famiglia e con X il numero dei maschi. Assumendo che la probabilità di avere un maschio sia uguale a quella di avere una femmina, per la variabile X si ha $X \sim \mathcal{B}(n, p)$, con $p = \frac{1}{2}$. Pertanto, la probabilità di avere almeno un maschio e almeno una femmina è data da

$$P(1 \leq X \leq n-1) = 1 - P(X = 0) - P(X = n) = 1 - 2 \frac{1}{2^n} = 1 - \frac{1}{2^{n-1}}$$

Se si vuole che tale probabilità sia almeno 0.95, si ha

$$1 - \frac{1}{2^{n-1}} \geq 0.95 \Rightarrow 2^{n-1} \geq 20 \Rightarrow n \geq 6$$

Distribuzioni geometrica e binomiale negativa

Una variabile aleatoria discreta X con la seguente funzione di probabilità

$$P(X = x) = f(x) = \binom{r+x-1}{x} p^r (1-p)^x, \quad x = 0, 1, \dots, \quad (\text{C.67})$$

ove r è un intero positivo fissato e p è un numero reale con $0 < p < 1$, ha una *distribuzione binomiale negativa* (o di Pascal) con parametri r e p e si scrive $X \sim \mathcal{NB}(r, p)$.

Utilizzando il seguente risultato

$$\sum_{x=0}^{\infty} \binom{r+x-1}{x} a^x = (1-a)^{-r} \quad (\text{C.68})$$

valido per ogni numero reale a con $|a| < 1$, si dimostra facilmente che la funzione (C.67) è una densità di probabilità e che il valore medio e la varianza di $X \sim \mathcal{NB}(r, p)$ sono dati da

$$\mu = E(X) = \frac{r(1-p)}{p}, \quad \sigma^2 = \text{var}(X) = \frac{r(1-p)}{p^2}$$

Nel caso particolare in cui $X \sim \mathcal{NB}(1, p)$, si dice che X ha una *distribuzione geometrica* con parametro p . In questo caso si ha

$$P(X = x) = f(x) = p(1-p)^x, \quad x = 0, 1, \dots, \\ E(X) = \frac{1-p}{p}, \quad \text{var}(X) = \frac{1-p}{p^2}$$

Una forma alternativa di definire la distribuzione geometrica è la seguente

$$P(X = x) = f(x) = p(1-p)^{x-1}, \quad x = 1, 2, \dots, \\ E(X) = \frac{1}{p}, \quad \text{var}(X) = \frac{1-p}{p^2}$$

L'interesse della distribuzione binomiale negativa e della distribuzione geometrica è evidenziato dal seguente risultato.

Proposizione C.10 *Consideriamo una successione di prove di Bernoulli indipendenti con probabilità costante p di successo.*

- (a) *Se X è il numero dei fallimenti prima di ottenere il primo successo, allora X ha una distribuzione geometrica con parametro p .*
- (b) *Se Y è il numero dei fallimenti prima di ottenere il successo r -mo, allora $Y \sim \mathcal{NB}(r, p)$.*

Si ha quindi che in uno schema di prove di Bernoulli, quando $Y \sim \mathcal{NB}(r, p)$, r rappresenta il numero di successi che si vogliono ottenere, p la probabilità di un successo in ciascuna prova, e Y il numero di fallimenti prima del successo r -mo. Se con W indichiamo il numero totale di tentativi necessari per avere il successo r -mo, si ha allora

$$W = Y + r \Rightarrow E(W) = E(Y) + r = \frac{r(1-p)}{p} + r = \frac{r}{p}$$

In particolare, il numero atteso di tentativi necessari per ottenere il primo successo è dato da $1/p$.

Problema C.61 Supponiamo che due giocatori A e B si affrontino fino a che uno dei due giocatori vinca tre partite. Supponendo che la probabilità che A vinca sia 0.6 e che le partite successive siano indipendenti, calcolare la probabilità che il gioco termini in esattamente quattro partite.

SOLUZIONE. Indichiamo con X il numero di partite che A dovrebbe perdere prima che egli vinca il suo terzo gioco. Analogo significato per Y riferita al giocatore B . Allora

$$X \sim \mathcal{NB}(3, 0.6), \quad Y \sim \mathcal{NB}(3, 0.4)$$

Il gioco termina in esattamente quattro partite nel caso in cui o $X = 1$ o $Y = 1$. Trattandosi di eventi disgiunti, si ha

$$P(4 \text{ partite}) = P(X = 1) + P(Y = 1) = \binom{3}{1} \cdot 0.6^3 \cdot 0.4^1 + \binom{3}{1} \cdot 0.4^3 \cdot 0.6^1 = 0.3744$$

Per il calcolo della distribuzione binomiale negativa è importante il seguente risultato.

Proposizione C.11 Se $X_n \sim \mathcal{NB}(n, p)$, allora

$$\frac{X_n - \mu_n}{\sigma_n} \xrightarrow{d} Z \sim \mathcal{N}(0, 1) \quad \text{per } n \rightarrow \infty \quad (\text{C.69})$$

ossia $\lim_{n \rightarrow \infty} P\left(a \leq \frac{X_n - \mu_n}{\sigma_n} \leq b\right) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_a^b e^{-u^2/2} du$, ove $\mu_n = E(X_n) = n(1-p)/p$ e $\sigma_n^2 = n(1-p)/p^2$.

Problema C.62 Mostrare che se X ha una distribuzione geometrica con parametro p , allora per ogni coppia di interi positivi j e k si ha

$$P(X \geq j+k \mid X \geq j) = P(X \geq k) \quad (\text{C.70})$$

SOLUZIONE. Utilizzando il risultato (C.68), si ha

$$P(X \geq j) = \sum_{x=j}^{\infty} f(x) = \sum_{x=j}^{\infty} p(1-p)^x = p(1-p)^j \sum_{y=0}^{\infty} (1-p)^y = (1-p)^j$$

e pertanto

$$P(X \geq j+k \mid X \geq j) = \frac{P(X \geq j+k)}{P(X \geq j)} = \frac{(1-p)^{j+k}}{(1-p)^j} = (1-p)^k = P(X \geq k)$$

La proprietà (C.70) è chiamata *assenza di memoria* (lack-of-memory) della distribuzione geometrica. Come illustrazione della proprietà, consideriamo il numero X di partite necessarie per vincere la prima volta. La proprietà dice che dopo aver perso, ad esempio 5 partite, il numero di partite necessarie per ottenere la prima vittoria ha la stessa distribuzione che aveva all'inizio del gioco. Il processo “dimentica” la sequenza iniziale di fallimenti. Si può dimostrare che la distribuzione geometrica è la sola distribuzione discreta con la proprietà di assenza di memoria. Nel caso continuo troveremo nel seguito che la distribuzione esponenziale gode di questa proprietà.

Distribuzione ipergeometrica

La distribuzione ipergeometrica sostituisce la distribuzione binomiale quando si estraggono dei campioni *senza reintroduzione* degli elementi estratti. Tale distribuzione è utilizzata frequentemente nei problemi relativi al *controllo di qualità*.

Supponiamo di avere una popolazione di N oggetti, pN dei quali sono classificati come “successo” e i rimanenti $(1-p)N$ come “fallimenti”. Sia quindi X il numero di successi in un campione di grandezza n estratto senza reintroduzione dalla popolazione.

Si ha ovviamente $0 \leq X \leq n$, ma anche $X \leq pN$, in quanto vi sono al più pN successi. Inoltre deve essere $n - X \leq N(1-p)$, in quanto vi possono essere solo $N(1-p)$ fallimenti. Pertanto, il range di X è l'insieme S di tutti gli interi x tali che $\max(0, n - N(1-p)) \leq x \leq \min(n, pN)$.

Utilizzando le tecniche illustrate nel Capitolo 3, si ha che la probabilità di ottenere esattamente x successi in n estrazioni senza reintroduzione da una popolazione con Np successi e $N(1-p)$ fallimenti è

$$P(X = x) = f(x) = \frac{\binom{Np}{x} \binom{N(1-p)}{n-x}}{\binom{N}{n}}, \quad x \in S \quad (\text{C.71})$$

La distribuzione di X è chiamata una *distribuzione ipergeometrica*, per la quale si ha

$$E(X) = np, \quad \text{var}(X) = \frac{np(1-p)(N-n)}{N-1} \quad (\text{C.72})$$

Esempio C.43 Un mazzo di 52 carte da gioco contiene quattro assi. In una mano di 13 carte la probabilità di ottenere r assi (nell'ipotesi naturalmente che le carte siano state mescolate a caso) è

$$p_r = \frac{\binom{4}{r} \binom{52-4}{13-r}}{\binom{52}{13}}, \quad r = 0, 1, 2, 3, 4$$

Si trovano in corrispondenza i seguenti valori

r	0	1	2	3	4
p_r	0.304	0.439	0.213	0.041	0.003

È interessante il confronto con le probabilità relative al caso in cui le successive carte estratte sono reintrodotte nel mazzo. Esse sono date da

$$b_r = \binom{13}{r} \left(\frac{1}{13}\right)^r \left(\frac{12}{13}\right)^{13-r}, \quad r = 0, 1, \dots, 13$$

r	0	1	2	3	4	5
b_r	0.353	0.383	0.191	0.058	0.012	0.002

Problema C.63 L'urna I contiene 5 palline rosse e quattro palline bianche; l'urna II contiene quattro palline rosse e cinque bianche. Due palline vengono trasferite dall'urna I all'urna II. Calcolare la probabilità che estraendo una pallina dall'urna II tale pallina sia bianca.

SOLUZIONE. Indichiamo con B l'evento "una pallina bianca è estratta dall'urna II", e siano E_i , $i = 0, 1, 2$ gli eventi " i palline bianche sono trasferite dall'urna I all'urna II". Allora

$$P(B) = P(B | E_0)P(E_0) + P(B | E_1)P(E_1) + P(B | E_2)P(E_2)$$

Osserviamo ora che $P(B | E_i) = (5 + i)/11$, mentre $P(E_i)$ è data da (C.71). Si ha pertanto

$$\begin{aligned} P(B) &= \left(\frac{5}{11}\right) \frac{\binom{4}{0}\binom{5}{2}}{\binom{9}{2}} + \left(\frac{6}{11}\right) \frac{\binom{4}{1}\binom{5}{1}}{\binom{9}{2}} + \left(\frac{7}{11}\right) \frac{\binom{4}{2}\binom{5}{0}}{\binom{9}{2}} \\ &= \left(\frac{5}{11}\right) \left(\frac{10}{36}\right) + \left(\frac{6}{11}\right) \left(\frac{20}{36}\right) + \left(\frac{7}{11}\right) \left(\frac{6}{36}\right) = \frac{53}{99} \end{aligned}$$

Il risultato più importante sulla distribuzione ipergeometrica è il seguente.

Proposizione C.12 *Se X_N ha una distribuzione ipergeometrica con parametri N, p e n , allora*

$$X_N \xrightarrow{d} \mathcal{B}(n, p) \quad \text{per } N \rightarrow \infty$$

Il risultato dice in sostanza che se la grandezza N della popolazione è infinita, non ha importanza se il campionamento è fatto con o senza reintroduzione degli elementi estratti. Per tale motivo, quando N è grande la distribuzione ipergeometrica può essere approssimata con quella binomiale. Affinché l'approssimazione sia appropriata, occorre tuttavia che n/N sia opportunamente piccolo, ossia che il campionamento sia piccolo rispetto a tutta la popolazione.

Problema C.64 (controllo di qualità) *Supponiamo che per controllare un lotto di 25 prodotti si scelga a caso un campione costituito da 4 pezzi. Sia X il numero dei pezzi difettosi presenti nel campione. Se $X < 1$, si accetta il lotto, altrimenti esso viene respinto. Calcolare la probabilità che un lotto contenente cinque pezzi difettosi venga accettato.*

SOLUZIONE. Se D indica il numero effettivo dei pezzi difettosi nel lotto, X ha una distribuzione ipergeometrica con $N = 25$ e $n = 4$, ossia

$$P(X = k) = \frac{\binom{D}{k}\binom{25-D}{4-k}}{\binom{25}{4}}, \quad k = 0, 1, \dots, 4$$

Pertanto, la probabilità che venga accettato un lotto contenente D pezzi difettosi è data da

$$P(\text{accettazione lotto} | D \text{ difettosi}) = \sum_{k=0}^1 \frac{\binom{D}{k}\binom{25-D}{4-k}}{\binom{25}{4}} = \frac{\binom{25-D}{4}}{\binom{25}{4}} + \frac{\binom{D}{1}\binom{25-D}{3}}{\binom{25}{4}}$$

In particolare, per $D = 5$ si ha

$$\begin{aligned} P(\text{accettazione lotto} | D = 5) &= \frac{\binom{20}{4} + \binom{5}{1}\binom{20}{3}}{\binom{25}{4}} \\ &= \frac{4845 + 5700}{12650} = \frac{10545}{12650} = 0.8336 \end{aligned}$$

Si ha pertanto una probabilità dell'83% di accettare un lotto con 5 pezzi difettosi. In maniera analoga, si trova che accettando il lotto soltanto se $X = 0$ si ha una probabilità dell'38.3% di accettare un lotto con cinque pezzi difettosi.

Un'altra questione di interesse pratico è la seguente. Supponiamo che un lotto contenente D pezzi difettosi sia accettabile. Si controlla un campione di n pezzi. Si vuole allora conoscere quando un lotto è da scartare se si accetta un errore di al più 100α per cento di scartare un lotto accettabile. In questo caso occorre trovare il più piccolo valore c tale che

$$P(X \geq c \mid D \text{ difettosi nel lotto}) \leq \alpha$$

Il lotto è scartato se si osservano $c, c+1, \dots, \min(n, D)$ pezzi difettosi nel campione e accettato in caso contrario. Come esemplificazione, se $N = 20$, $D = 2$, $n = 3$ e $\alpha = 0.5$, allora si deve cercare il minimo c tale che

$$\sum_{k=c}^2 \frac{\binom{2}{k} \binom{18}{3-k}}{\binom{20}{3}} \leq 0.05$$

c	$P(X \geq c)$
2	0.0158
1	0.2842
0	1

da cui $c = 2$.

C.3.4 Distribuzioni associate con i processi di Poisson

Una variabile aleatoria discreta X ha una *distribuzione di Poisson* con parametro $m > 0$, e si scrive $X \sim \mathcal{P}(m)$, se X ha la seguente funzione di probabilità

$$P(X = x) = \frac{e^{-m} m^x}{x!}, \quad x = 0, 1, \dots \iff \begin{cases} P(X = 0) = e^{-m} \\ P(X = x+1) = P(X = x) \frac{m}{x+1} \end{cases}$$

Per essa si ha

$$\mu = E(X) = m, \quad \sigma^2 = \text{var}(X) = m \quad (\text{C.73})$$

ossia il parametro m corrisponde sia al valore medio che alla varianza di X .

Esempio C.44 Supponiamo che il numero degli errori di stampa di un libro segua una distribuzione di Poisson con parametro $m = 1$. Allora, la probabilità che vi sia almeno un errore in una pagina fissata è data da

$$P(X \geq 1) = 1 - P(X = 0) = 1 - e^{-1} = 0.633$$

Esempio C.45 Se il numero degli incidenti per giorno su una strada è una variabile aleatoria di Poisson con $m = 3$, la probabilità che oggi non si abbiano incidenti è data da

$$P(X = 0) = e^{-3} \approx 0.05$$

■

Per il calcolo della distribuzione di Poisson è utile il seguente risultato. Se $X \sim \mathcal{P}(m)$, allora per m sufficientemente grande

$$\frac{X - m}{m^{1/2}} \sim \mathcal{N}(0, 1)$$

Se X è una variabile aleatoria binomiale con parametri (n, p) , e se poniamo $m = np$, allora per n grande e p piccolo (*evento raro* su un numero grande di osservazioni) si ha

$$P(X = x) \approx e^{-m} \frac{m^x}{x!}, \quad x = 0, 1, \dots$$

Problema C.65 Una compagnia di assicurazioni ha 10000 polizze. Supponendo che la probabilità di un singolo reclamo sia 0.0004, calcolare la probabilità che non vi siano più di tre reclami.

SOLUZIONE. Il numero X dei reclami è una variabile binomiale $X \sim \mathcal{B}(10000, 0.0004)$. In questo caso $np = 4$, e quindi non è appropriata una approssimazione mediante la distribuzione normale. Siccome n è grande e p è piccolo, è tuttavia accettabile l'approssimazione mediante la distribuzione di Poisson $X \sim \mathcal{P}(4)$. Pertanto

$$P(X \leq 3) = F(3) \approx 0.433$$

ove $F(3)$ indica la funzione cumulativa relativa di $\mathcal{P}(4)$ nel punto $x = 3$. Il suo valore è stato calcolato mediante le opportune tabelle (cfr. ad esempio [42]).

Problema C.66 Se X è una variabile di Poisson con media μ , determinare la probabilità che X assuma come valore un numero intero dispari.

SOLUZIONE. Si ha

$$P(X = \text{dispari}) = e^{-\mu} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{\mu^{2k+1}}{(2k+1)!} = e^{-\mu} \frac{e^{\mu} - e^{-\mu}}{2} = \frac{1 - e^{-2\lambda}}{2}$$

Problema C.67 (Probabilità di colpire un bersaglio) Supponiamo che la probabilità di colpire un bersaglio con un singolo tiro sia 0.002. Calcolare la probabilità di colpire il bersaglio due o più volte in 4000 tiri.

SOLUZIONE. Il numero X dei colpi andati a segno è una variabile binomiale con $p = 0.002$ e $n = 4000$. Essendo $m = np = 8$, si può utilizzare l'approssimazione di Poisson. Si ha allora

$$P(X > 2) = 1 - P(X \leq 2) \approx 1 - \left(e^{-8} + 8e^{-8} + \frac{8^2}{2!}e^{-8} \right) = 0.9862$$

Problema C.68 Supponendo che un individuo sia allergico ad un determinato farmaco con probabilità 0.001, determinare la probabilità che su 2000 individui vi siano esattamente 3 individui allergici e analogamente la probabilità che vi siano più di due allergici.

SOLUZIONE. Indichiamo con X il numero degli individui allergici. Si ha $X \sim \mathcal{B}(n, p)$, con $n = 2000$ e $p = 0.001$. Dal momento che $np = 2$, in accordo con il fatto che la presenza di un caso allergico è considerato un evento raro, si ha che la variabile X è approssimata dalla distribuzione di Poisson con parametro $m = 2$. Pertanto

$$P(X = 3) = \frac{2^3 e^{-2}}{3!} = 0.180$$

In maniera analoga

$$\begin{aligned} P(X > 2) &= 1 - [P(X = 0) + P(X = 1) + P(X = 2)] \\ &= 1 - \left[\frac{2^0 e^{-2}}{0!} + \frac{2^1 e^{-2}}{1!} + \frac{2^2 e^{-2}}{2!} \right] = 1 - 5e^{-2} = 0.323 \end{aligned}$$

Problema C.69 Relativamente al batterio *Esterichia coli*, si è osservata una mutazione di una cellula su 10^9 , in conseguenza alla quale un individuo diventa resistente all'antibiotico streptomicina. Calcolare la probabilità che in 2×10^9 cellule nessuna subisca una mutazione e la probabilità che almeno una subisca una mutazione.

SOLUZIONE. Il numero X delle cellule che subiscono una mutazione ha una distribuzione binomiale $\mathcal{B}(n, p)$ con $n = 2 \times 10^9$ e $p = 1/10^9$. Poiché np è piccolo, si ha che l'evento della mutazione di una cellula è un evento molto raro. Pertanto la distribuzione di X è descritta approssimativamente dalla distribuzione di Poisson con $m = np = (2 \times 10^9)(1/10^9) = 2$. Utilizzando le tabelle per tale distribuzione, si ottiene

$$P(X = 0) = 0.135, \quad P(X \leq 1) = 1 - P(X = 0) = 1 - 0.135 = 0.865$$

Processi di Poisson

Supponiamo di avere una situazione nella quale avvengono durante il tempo, o nello spazio, eventi rari, ossia eventi con una piccola probabilità di verificarsi. Tipici esempi sono il numero dei clienti che entrano in un negozio durante un periodo fissato, il numero dei pezzi difettosi prodotti in un giorno da un impianto, il numero degli errori per pagina in un libro, il numero delle automobili che arrivano in un'ora ad una stazione di servizio, il numero di utilizzo dell'unità di stampa, o della CPU, di un calcolatore per minuto, il numero di impulsi ricevuti da una cellula nervosa per unità di tempo, il numero di prede catturate in un giorno da un predatore, eccetera.

Indicata con $X(\Delta)$ la variabile aleatoria corrispondente al numero di eventi che si verificano durante l'intervallo Δ (di tempo o di spazio, cfr. per opportune illustrazioni i problemi successivi), supponiamo verificate le seguenti ipotesi

1. Gli eventi sono indipendenti; questo significa che se $\Delta_1, \Delta_2, \dots$ sono intervalli disgiunti allora le variabili aleatorie $X(\Delta_1), X(\Delta_2), \dots$ sono indipendenti.
2. La distribuzione di $X(\Delta)$ dipende solo dalla ampiezza di Δ e non dal numero degli eventi.
3. La probabilità che si verifichi esattamente un evento in un intervallo "piccolo" Δ è uguale a $\lambda\Delta + o(\Delta)$, ove $o(\Delta) \rightarrow 0$ per $\Delta \rightarrow 0$, e $\lambda > 0$.
4. La probabilità che due o più eventi si verifichino in un intervallo piccolo di lunghezza Δ è $o(\Delta)$.

Un processo che verifica le ipotesi precedenti viene detto un *processo di Poisson* con velocità λ . Per esso si può dimostrare, come conseguenza dell'approssimazione di Poisson della distribuzione binomiale, che se $X(t)$ indica il numero di eventi in un intervallo di ampiezza t , allora

$$X(t) \sim \mathcal{P}(\lambda t) \iff P(X(t) = k) = e^{-\lambda t} \frac{(\lambda t)^k}{k!}, \quad k = 0, 1, 2, \dots$$

Il numero λ è noto come *intensità* o *velocità* del processo. In Figura C.15 è mostrata la dipendenza della probabilità $P(X(t) = k)$ dall'ampiezza dell'intervallo t per alcuni valori di k .

Problema C.70 Supponiamo che il numero medio di impulsi ricevuti da una cellula nervosa nell'unità di tempo sia 2.5. Nell'ipotesi che il numero di impulsi ricevuti sia un processo di Poisson, calcolare la probabilità che in cinque unità di tempo arrivino meno di tre impulsi.

SOLUZIONE. Indicando con X il numero di impulsi che arrivano in cinque unità di tempo (ossia, nelle notazioni precedenti, $X(5)$), si ha

$$P(X \leq 2) = P(X = 0) + P(X = 1) + P(X = 2) = e^{-\lambda t} + (\lambda t)e^{-\lambda t} + \frac{(\lambda t)^2}{2!}e^{-\lambda t}$$

Tenendo conto che $\lambda = 2.5$ e $t = 5$, si ottiene $P(X \leq 2) = 0.000341$.

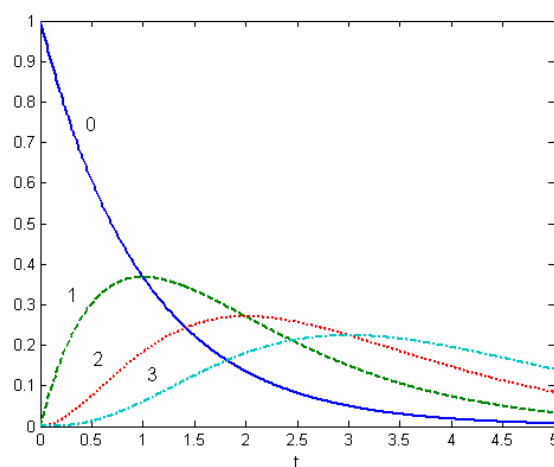


Figura C.15: Dipendenza della probabilità di Poisson $P(X(t) = k)$, per $k = 0, 1, 2, 3$, dall'ampiezza dell'intervallo t .

Problema C.71 Supponiamo che il numero medio di lumache presenti in un metro quadrato sia 0.03. Se le lumache sono supposte distribuite secondo Poisson, calcolare la probabilità che nella ricerca su 100 metri quadrati: (i) non si trovi nessuna lumaca; (ii) si trovino più di tre lumache.

SOLUZIONE. Si ha $\lambda = 0.03$ e $t = 100$. Pertanto, indicando con X il numero delle lumache trovate in 100 metri quadrati, si ha

$$P(X(100) = 0) = e^{-\lambda t} \frac{(\lambda t)^0}{0!} = e^{-3} = 0.0498$$

$$P(X(100) > 3) = 1 - P(X(100) \leq 3) = 1 - e^{-3} - 3e^{-3} - \frac{3^2 e^{-3}}{2} - \frac{3^3 e^{-3}}{6} = 0.3528$$

Problema C.72 Si supponga che il numero medio di chiamate telefoniche che arrivano ad un determinato centralino sia di 30 per ora. Nell'ipotesi che il numero di chiamate in arrivo in un qualsiasi periodo di tempo abbia una distribuzione di Poisson e che il tempo sia misurato in minuti, calcolare la probabilità che in un periodo di 3 minuti non arrivi nessuna telefonata e la probabilità che in un intervallo di 5 minuti arrivino più di 5 telefonate.

SOLUZIONE. Tenendo conto che 30 chiamate l'ora equivalgono a 0.5 chiamate il minuto, si ha che il numero medio λ di arrivi è 0.5 per minuto. Pertanto

$$P_{\text{nessuna chiamata in 3 minuti}} = e^{-\lambda t} = e^{-(0.5)(3)} = e^{-1.5} \approx 0.223$$

Analogamente

$$P_{\text{più di 5 chiamate in 5 minuti}} = \sum_{k=6}^{\infty} \frac{e^{-(0.5)(5)} (2.5)^k}{k!} \approx 0.242$$

Problema C.73 Consideriamo un esperimento consistente nel calcolo del numero di particelle α emesse in un secondo da un grammo di materiale radioattivo. Se dall'esperienza passata (calcoli statistici) si sa che in media si ha una emissione di 3.2 di particelle, determinare la probabilità che in un secondo non siano emesse più di 2 particelle.

SOLUZIONE. Si pensi il grammo di materiale radioattivo come costituito da un numero n (grande) di atomi, ciascuno dei quali abbia probabilità $p = 3.2/n$ di disintegrarsi e di emettere una particella durante un secondo (variabile binomiale con parametri (n, p)). Con buona approssimazione il numero delle particelle α emesse segue allora una distribuzione di Poisson con parametro $m = 3.2$ e la probabilità richiesta è data da

$$P(X \leq 2) = e^{-3.2} + 3.2 e^{-3.2} + \frac{(3.2)^2}{2} e^{-3.2} \approx 0.382$$

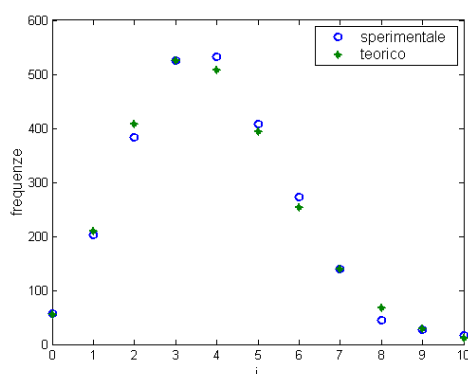
Esempio C.46 (Esperimento di Rutherford e Geiger) In un noto esperimento Rutherford e Geiger hanno osservato il numero di particelle α emesse da una sorgente radioattiva in $n = 2608$ periodi, di 7.5 sec ciascuno. I risultati ottenuti sono raccolti nella Tabella C.16, ove la prima colonna indica il numero delle particelle emesse in un periodo e la seconda il numero di periodi in cui sono emesse i particelle. Il numero medio m di particelle emesse in un periodo di 7.5 sec è dato da

$$m = \frac{\sum n_i i}{n} = 3.8673$$

Se si assume che il numero delle particelle emesse in un periodo di tempo sia una variabile aleatoria X , che segue la distribuzione di Poisson con parametro $m = 3.8673$, ossia

$$p_i = P(X = i) = \frac{3.8673^i}{i!} e^{-3.8673}$$

si ottengono le frequenze teoriche np_i della terza colonna della tabella. ■



i	n_i	np_i
0	57	54.3986
1	203	210.5227
2	383	407.3614
3	525	525.4962
4	532	508.4176
5	408	393.5152
6	273	253.8173
7	139	140.3247
8	45	67.8821
9	27	29.1893
10	16	11.2963

Figura C.16: Dati sperimentali corrispondenti all'esperimento di Rutherford e Geiger e simulazione mediante una distribuzione di Poisson.

Le distribuzioni esponenziale e Gamma

Una variabile aleatoria continua X ha una *distribuzione esponenziale* con parametro λ , $\lambda > 0$, se la sua funzione di densità di probabilità e la corrispondente funzione di distribuzione sono definite da

$$f(x) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda x} & x \geq 0 \\ 0 & x < 0 \end{cases} \quad F(x) = \begin{cases} 1 - e^{-\lambda x} & x \geq 0 \\ 0 & x < 0 \end{cases}$$

Si dimostrano facilmente i seguenti risultati

$$E(X) = \frac{1}{\lambda}, \quad \text{var}(X) = \frac{1}{\lambda^2}$$

A ragione di tali risultati, la densità di probabilità esponenziale è scritta talvolta nella forma $f(x) = \lambda^{-1}e^{-x/\lambda}$, nella quale il valore medio è dato da λ e la varianza da λ^2 .

Un'interessante proprietà della densità esponenziale è la *mancanza di memoria*, espressa dalla relazione

$$P(X > t + s \mid X > t) = \frac{P(X > t + s, X > t)}{P(X > t)} = P(X > s) \quad (\text{C.74})$$

valida per ogni $s, t \geq 0$. Se X corrisponde alla durata di uno strumento, la proprietà (C.74) stabilisce che la probabilità che lo strumento duri almeno $s + t$ ore dato che esso è già durato t ore è la stessa della probabilità iniziale che esso duri per almeno s ore.

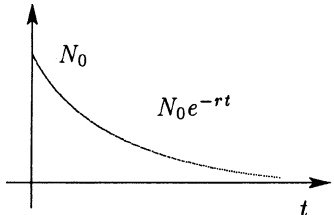
Esempio C.47 Supponiamo che il tempo speso in un ristorante abbia una distribuzione esponenziale con valore medio $\lambda = 1/6$. Allora la probabilità che un cliente scelto a caso trascorra più di 12 minuti nel ristorante è data da

$$P(X > 12) = e^{-12\lambda} = e^{-12/6} = e^{-2} \approx 0.1353$$

mentre la probabilità (condizionata) che il cliente resti più di 12 minuti nel ristorante, dato che egli ha atteso per più di sei minuti, è data da

$$P(X > 12 \mid X > 6) = P(X > 6) = e^{-1} \approx 0.3679$$

Esempio C.48 (Decadimento radioattivo) La premessa di base della teoria elementare del decadimento radioattivo è che gli atomi non hanno “memoria”; ossia, la probabilità che un atomo decada durante un intervallo assegnato dipende soltanto dalla lunghezza dell'intervallo e dal numero dei neutroni e protoni presenti nell'atomo. In alcune situazioni, come nelle reazioni a catena, un atomo cambia assorbendo una particella emessa da un altro atomo. Quando questo non avviene, il decadimento di un atomo non influenza gli atomi circostanti. Ci limiteremo a considerare quest'ultimo caso, per il quale si ha che la velocità media di decadimento al tempo t è proporzionale a $N(t)$, il numero totale degli atomi ancora intatti. Quando $N(t)$ è elevato, è ragionevole aspettarsi che la maggior parte dei campioni radioattivi si comportino approssimativamente come la media. Questa ipotesi porta al modello deterministico $N'(t) = -rN(t)$, ove r è la velocità di decadimento. La soluzione di tale equazione è, come noto

$$N(t) = N_0 e^{-rt} \quad (\text{C.75})$$


ove N_0 è il numero iniziale di atomi. La (C.75) è una buona approssimazione quando il numero di atomi è grande, ma quando N_0 è piccolo, le predizioni di (C.75) non hanno senso. Ad esempio, se $N_0 = 5$, quando $t = 2/r$ si ha $N(t) = 5/e^2 \approx 2/3$, e due terzi di un atomo non ha senso! Vedremo ora come sia possibile costruire un modello che eviti tale inconveniente.

Consideriamo un singolo atomo. Sia T una variabile aleatoria pari alla lunghezza del tempo che si deve aspettare per il decadimento dell'atomo. L'ipotesi di base che l'atomo non ha memoria significa che se noi abbiamo aspettato s istanti, e non si è verificato il decadimento dell'atomo, la stima di quanto si deve aspettare è la stessa di quella che avremmo incominciando esattamente ora ad osservare. In termini matematici, si ha quindi la proprietà $P(T > t + s \mid T > t) = P(T > s)$. Se $G = 1 - F$, ove F è la funzione di distribuzione di T , si ha, equivalentemente, $G(t + s)/G(s) = G(t)$, ossia $G(t + s) = G(s)G(t)$. Tale relazione implica che $G(t) = e^{-\lambda t}$, e quindi che $F(t) = 1 - e^{-\lambda t}$ è una distribuzione esponenziale.

La probabilità che un atomo non abbia un decadimento prima dell'istante t è data da $1 - F(t) = G(t)$, che è l'espressione (C.75) con $N_0 = 1$. In effetti, dal momento che $G(t)$ è la probabilità che un qualsiasi atomo non sia decaduto prima del tempo t , $N_0 G(t)$ è il numero atteso degli atomi che non sono decaduti al tempo t . Allora λ è la velocità di decadimento, e (C.75) è il cammino medio del processo di decadimento. In termini più precisi, se associamo al generico atomo i -mo una variabile aleatoria $Y_i = Y_i(t)$, che è 1 se l'atomo non è decaduto al tempo t e 0 altrimenti, allora, $P(Y_i = 1) = G(t)$. Le variabili Y_i sono indipendenti, a seguito dell'ipotesi che la velocità di decadimento di un atomo è indipendente dagli atomi vicini. Pertanto, la variabile aleatoria

$$Y = Y_1 + Y_2 + \cdots + Y_{N_0}$$

ha media μ e varianza σ^2 , con

$$\begin{aligned}\mu &= \mu_1 + \mu_2 + \cdots = N_0 G(t) = N_0 e^{-\lambda t} \\ \sigma^2 &= \sigma_1^2 + \sigma_2^2 + \cdots = N_0 G(t)[1 - G(t)]\end{aligned}$$

Poiché σ fornisce una misura della deviazione dalla media, σ/μ dà una misura dell'errore percentuale commesso utilizzando (C.75). Si ha

$$\frac{\sigma}{\mu} = \sqrt{\frac{1 - G(t)}{N_0 G(t)}}$$

che è piccolo quando $N_0 G(t)$, il numero atteso di atomi non decaduti al tempo t , è grande. Ricordando che un grammo di materia contiene più di 10^{21} atomi, si ha che (C.75) è usualmente una approssimazione molto buona.

Vi sono, comunque, casi nei quali il coefficiente di variazione σ/μ può essere significativo. Quando in un acceleratore di particelle è prodotto un nuovo isotopo radioattivo, il numero degli atomi può essere relativamente piccolo. Questo può causare dei problemi nella stima di λ . Ricordiamo che modelli analoghi a (C.75) sono utilizzati nello studio delle popolazioni biologiche. Quando N_0 è sufficientemente piccolo, le fluttuazioni aleatorie possono diventare significative (cfr. ad esempio, Pielou [154]).

Per terminare, osserviamo che il modello del decadimento radioattivo si complica quando si ammette che gli atomi possano decadere con differenti velocità; in questo caso si può mostrare che il modello non corrisponde più a una funzione esponenziale. ■

Altre importanti proprietà della distribuzione esponenziale sono contenute nel seguente risultato.

Proposizione C.13 *Se X e Y sono due variabili aleatorie esponenziali con medie rispettivamente μ e ν , allora*

$$P(X > Y) = \frac{\mu}{\mu + \nu} \quad (\text{C.76})$$

Inoltre, se Q è la variabile definita dal valore minimo di n variabili aleatorie indipendenti X_1, \dots, X_n , ciascuna delle quali è distribuita esponenzialmente con media μ_i , allora Q è distribuita esponenzialmente con media $\theta = (\sum \mu_i^{-1})^{-1}$.

Esempio C.49 Supponiamo che uno strumento consista di due componenti principali I e II. Se la durata X della componente I è esponenziale con valore medio 1000 ore e quella Y della componente II è esponenziale con valore medio 500 ore e le due durate sono indipendenti, la probabilità che lo strumento si guasti a causa della rottura della componente I è data da $1 - P(X > Y) = 500/(1000 + 500) = 1/3$.

Funzione di fallimento Data una variabile aleatoria continua X con funzione di distribuzione F e densità f , si chiama funzione di *velocità di fallimento* (*failure*, o *hazard rate*) la funzione $r(t)$ definita da

$$r(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)} \Rightarrow P(X \in (t, t + dt) | X > t) = r(t) dt$$

La funzione $r(t)$ rappresenta la densità di probabilità condizionata che una apparecchiatura che abbia raggiunto l'età t si deteriori. Se la variabile X ha una distribuzione esponenziale, si vede facilmente che $r(t) = \lambda$; per tale motivo il parametro λ è detto anche *velocità (rate)* della distribuzione.

Tempi di inter-arrivo Consideriamo un processo di Poisson, e indichiamo con T_1 l'istante in cui si verifica il primo evento. Più in generale, indichiamo con T_n il tempo intercorso tra l'evento $(n - 1)$ -mo e l'evento n -mo. La successione $\{T_n, n = 1, 2, \dots\}$ è chiamata la successione dei tempi di inter-arrivo (*interarrival times*). Per esempio, se $T_1 = 4$ e $T_2 = 8$, allora il primo evento del processo di Poisson si verifica all'istante 4 e il secondo al tempo 12.

Osserviamo che l'evento $\{T_1 > t\}$ si verifica se e solo se nell'intervallo $[0, t]$ non si verifica nessun evento del processo di Poisson, ossia $P(\{T_1 > t\}) = e^{-\lambda t}$ e T_1 ha una distribuzione esponenziale con valore medio $1/\lambda$. In modo analogo si dimostra che $T_n, n = 1, 2, \dots$, sono variabili indipendenti con identica distribuzione esponenziale con valore medio $1/\lambda$.

Tempi di attesa Indichiamo con S_n il tempo necessario per il verificarsi dell'evento n -mo; tale tempo, chiamato anche *tempo di attesa* (*waiting time*) per l'evento n -mo, è dato da

$$S_n = \sum_{i=1}^n T_i, \quad n \geq 1 \quad (\text{C.77})$$

ove T_i sono i tempi di inter-arrivo. Si può dimostrare che S_n è una variabile aleatoria continua la cui densità di probabilità è data da

$$f_{S_n}(t) = \lambda e^{-\lambda t} \frac{(\lambda t)^{n-1}}{(n-1)!}, \quad t \geq 0 \quad (\text{C.78})$$

La densità (C.78) è un caso particolare della *distribuzione gamma*, definita per ogni coppia di numeri reali $a > 0$ e $b > 0$ nel modo seguente

$$f(x) = \begin{cases} [x^{a-1} \exp(-x/b)] / (\Gamma(a)b^a), & x > 0 \\ 0 & x \leq 0 \end{cases} \quad (\text{C.79})$$

ove la quantità $\Gamma(a)$ è chiamata la *funzione gamma* ed è definita da

$$\Gamma(a) = \int_0^\infty e^{-x} x^{a-1} dx, \Rightarrow \Gamma(a+1) = \Gamma(a) \text{ per } a > 0$$

Si vede per induzione che se a è un intero n , allora $\Gamma(n) = (n-1)!$. Per calcolo diretto si ha inoltre $\Gamma(1/2) = \sqrt{\pi}$.

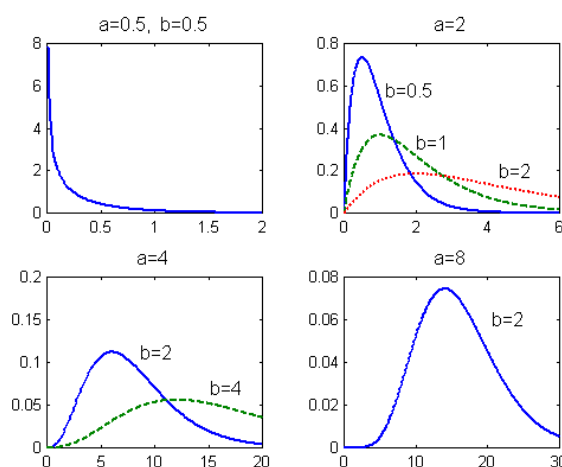


Figura C.17: Densità di probabilità gamma.

La densità gamma può assumere varie forme al variare dei parametri a e b . Per delle esemplificazioni si veda la Figura C.17. Si può dimostrare che se X ha una distribuzione gamma con parametri a, b , si ha $E(X) = a/b$, $\text{var}(X) = a/b^2$.

Per il calcolo della distribuzione gamma è utile tenere presente il seguente risultato

$$\frac{X - ab}{ba^{1/2}} \sim \mathcal{N}(0, 1) \quad (\text{C.80})$$

valido per a sufficientemente grande.

Esempio C.50 Supponiamo che il numero dei programmi che utilizzano l'unità I/O di un calcolatore segua un processo di Poisson con velocità 10 per minuto. Allora X , il tempo precedente al secondo programma, ha una distribuzione gamma $\Gamma(2, \frac{1}{10})$. Pertanto, il tempo medio fino all'arrivo del secondo utente è di $\frac{2}{10}$ di un minuto. La probabilità che si debba aspettare almeno mezzo minuto per il secondo programma è data da

$$P\left(X \geq \frac{1}{2}\right) = 1 - P(10X \leq 5) = 1 - 0.960 = 0.04$$

In modo analogo, se indichiamo con Y il tempo fino all'arrivo del programma 80-mo, si ha $Y \sim \Gamma(80, \frac{1}{10})$, da cui

$$E(Y) = \frac{80}{10} = 8.0, \quad \sigma^2 = \text{var}(Y) = 0.80, \quad \sigma = 0.89$$

Supponiamo di volere calcolare la probabilità che il programma 80-mo arrivi entro 7 minuti. Dal momento che $a = 80$ è sufficientemente elevato, si può utilizzare l'approssimazione (C.80). Si ha pertanto

$$P(Y \leq 7) = P\left(\frac{Y - 8}{0.89} \leq \frac{7 - 8}{0.89}\right) \approx P(Z \leq -1.123) = 1 - P(Z \leq 1.23) = 0.1314$$

Problema C.74 Nell'ipotesi che una immigrazione avvenga secondo una distribuzione di Poisson alla velocità $\lambda = 1$ per giorno, calcolare il tempo medio per l'arrivo del decimo immigrante e la probabilità che il tempo passato tra il decimo e l'undicesimo arrivo superi i due giorni.

SOLUZIONE. In base alla definizione (C.77) si ha che S_n è una variabile con una distribuzione gamma di parametri $a = n = 10$ e $b = \lambda = 1$. Si ha pertanto $E(S_{10}) = a b = 10$ giorni.

Ricordando poi che T_{11} è una variabile aleatoria esponenziale con parametro λ , si ha

$$P(T_{11} > 2) = 1 - P(T_{11} \leq 2) = 1 - (1 - e^{-2\lambda}) = e^{-2} \approx 0.133$$

Ulteriori proprietà dei processi di Poisson

Supponiamo che il numero totale $N(t)$, $t \geq 0$ degli eventi che si verificano in $[0, t]$ sia un processo di Poisson con velocità λ . Supponiamo inoltre che ogni evento sia classificato come di tipo I con probabilità p , e di tipo II con probabilità $1 - p$. Sia $N_1(t)$ (rispettivamente $N_2(t)$) il numero degli eventi di tipo I (rispettivamente II) che si verificano in $[0, t]$. Si può mostrare, studiando la probabilità congiunta $P(N_1(t) = n, N_2(t) = m)$, che i processi $N_1(t)$, $N_2(t)$, $T \geq 0$, sono ambedue processi di Poisson con velocità rispettivamente λp e $\lambda(1 - p)$. Inoltre, i due processi sono indipendenti.

Esempio C.51 Supponiamo che l'arrivo ad un determinato negozio sia un processo di Poisson con velocità di dieci per settimana e che ogni cliente sia un esperto con probabilità $\frac{1}{12}$. Si vuole calcolare la probabilità che nessun esperto arrivi al negozio in un mese fissato.

Dalla proprietà messa in rilievo in precedenza, si ha che il numero di esperti che si recano al negozio durante il mese considerato è un processo di Poisson distribuito con valore medio $4 \cdot 10 \cdot \frac{1}{12} = \frac{10}{3}$. La probabilità richiesta è allora $e^{-10/3}$.

Problema C.75 *Nell'ipotesi che gli impulsi arrivino a un contatore Geiger secondo un processo di Poisson alla velocità di tre arrivi per minuto, e che sia $\frac{2}{3}$ la probabilità che ogni particella che arriva al contatore venga registrata, calcolare la probabilità che la variabile $X(t)$ del numero di impulsi registrati nell'intervallo $[0, t]$ assuma il valore zero e il valore medio della variabile $X(t)$.*

SOLUZIONE. Si ha $\lambda = 3$ e $p = \frac{2}{3}$. Pertanto $X(t)$ ha una distribuzione di Poisson con velocità $p\lambda = 2$. Si ha quindi

$$P(X(t) = 0) = \frac{(p\lambda t)^0 e^{-p\lambda t}}{0!} = e^{-2t}, \quad E(X(t)) = 2t$$

C.3.5 Distribuzione beta

La seguente densità di probabilità

$$f(x) = \begin{cases} [B(\alpha, \beta)]^{-1} x^{\alpha-1} (1-x)^{\beta-1} & 0 < x < 1 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad \text{con } B(\alpha, \beta) = \int_0^1 x^{\alpha-1} (1-x)^{\beta-1} dx$$

per α, β numeri reali positivi, è nota come *densità di probabilità beta* con parametri α e β . La costante $B(\alpha, \beta)$ è collegata alla funzione gamma dalla seguente formula

$$B(\alpha, \beta) = \frac{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)}{\Gamma(\alpha + \beta)}$$

Per $\alpha = \beta = 1$ si ha come caso particolare la distribuzione uniforme su $(0, 1)$. In Figura C.18 sono rappresentate alcune esemplificazioni e in Figura C.19 le corrispondenti funzioni di

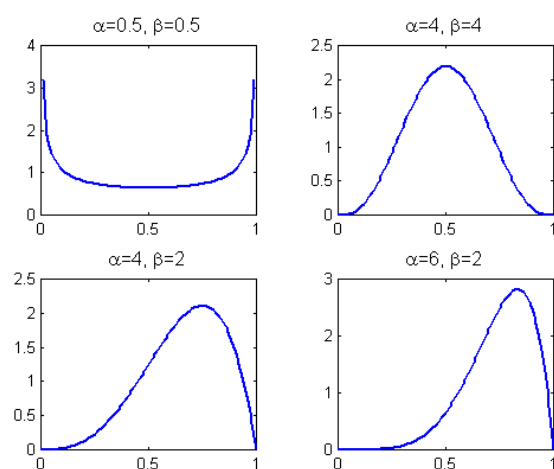


Figura C.18: Rappresentazione della densità di probabilità beta per $(\alpha, \beta) = (0.5, 0.5), (4, 4), (4, 2), (6, 2)$.

distribuzione. Come si vede, la densità beta può assumere un gran numero di forme diverse, da qui il suo interesse nella costruzione di modelli di probabilità.

Si può mostrare che se X è distribuita secondo una densità beta di parametri α, β , si ha

$$E(X) = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}; \quad \text{var}(X) = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2(\alpha + \beta + 1)}$$

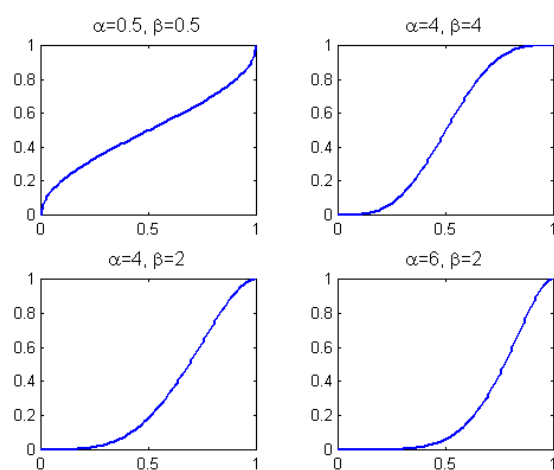


Figura C.19: Rappresentazione della funzione di distribuzione beta per $(\alpha, \beta) = (0.5, 0.5), (4, 4), (4, 2), (6, 2)$.

C.3.6 Distribuzione Chi-quadrato

Date k variabili aleatorie X_1, X_2, \dots, X_k indipendenti e tali che $X_i \sim \mathcal{N}(0, 1)$ per $i = 1, \dots, k$, si può mostrare che per la variabile aleatoria

$$U = X_1^2 + X_2^2 + \dots + X_k^2$$

si ha per $x \geq 0$

$$P(U \leq x) = \frac{1}{2^{k/2} \Gamma(k/2)} \int_0^x u^{k/2-1} e^{-u/2} du \quad (\text{C.81})$$

e $P(U \leq x) = 0$ per $x < 0$. La distribuzione definita dalla (C.81) è detta la *distribuzione chi-quadrato* a k gradi di libertà e si scrive $U \sim \chi_k^2$. Si può mostrare che la corrispondente funzione di densità è definita come segue

$$f(x) = \begin{cases} \frac{1}{2^{k/2} \Gamma(k/2)} x^{k/2-1} e^{-x/2} & x > 0 \\ 0 & x \leq 0 \end{cases} \quad (\text{C.82})$$

La distribuzione chi-quadrato è un caso particolare della distribuzione gamma con $\alpha = k/2$ e $\beta = 2$ e quindi si ha

$$E(\chi^2) = k, \quad \sigma^2 = 2k$$

Per definizione si ha che se le variabili aleatorie X_i sono indipendenti e tali che $X_i \sim \mathcal{N}(\mu_i, \sigma_i^2)$, $i = 1, \dots, k$, allora la variabile aleatoria

$$X = \sum_{i=1}^k \left(\frac{X_i - \mu_i}{\sigma_i} \right)^2$$

ha una distribuzione chi-quadrato con k gradi di libertà.

Un'altra proprietà importante della distribuzione chi-quadrato è contenuta nel seguente risultato.

Proposizione C.14 *Se U_i , $i = 1, \dots, n$ sono variabili aleatorie indipendenti con distribuzione χ^2 e con gradi di libertà k_i , allora la somma $W = U_1 + U_2 + \dots + U_n$ ha una distribuzione χ^2 con gradi di libertà $k_1 + k_2 + \dots + k_n$.*

Inoltre, se V_1 e V_2 sono indipendenti e V_1 ha una distribuzione χ^2 con k_1 gradi di libertà, mentre la distribuzione di $V = V_1 + V_2$ è χ^2 con k gradi di libertà, con $k > k_1$, allora la distribuzione di V_2 è χ^2 con $k - k_1$ gradi di libertà.

C.3.7 Distribuzione t di Student

Una variabile aleatoria continua X segue una *distribuzione t di Student*, o brevemente una distribuzione t , con k gradi di libertà, e si scrive $X \sim t_k$, quando la corrispondente densità di probabilità è data da

$$f(t) = \frac{\Gamma((k+1)/2)}{\sqrt{k\pi} \Gamma(k/2)} \left(1 + \frac{t^2}{k} \right)^{-(k+1)/2} \quad -\infty < t < \infty \quad (\text{C.83})$$

Per tale distribuzione si ha

$$E(X) = 0, \quad \sigma^2 = \frac{k}{k-2}, \quad k > 2$$

L'interesse della distribuzione t è indicato dal seguente risultato.

Proposizione C.15 *Se Y e Z sono variabili aleatorie indipendenti con $Y \sim \mathcal{N}(0, 1)$, mentre Z ha una distribuzione chi-quadrato con k gradi di libertà, allora la variabile*

$$T = \frac{Y}{\sqrt{Z/k}}$$

ha una distribuzione t con k gradi di libertà.

Tale risultato è utilizzato in particolare nell'ambito della teoria della stima statistica per la determinazione degli intervalli di confidenza (cfr. il successivo Capitolo 6).

C.3.8 Distribuzione F

Una variabile aleatoria X ha una *distribuzione F* con m e k gradi di libertà se la sua funzione di densità è

$$f(u) = \begin{cases} \frac{\Gamma((m+k)/2)}{\Gamma(m/2)\Gamma(k/2)} m^{m/2} k^{k/2} \frac{u^{m/k-1}}{(k+mu)^{-(m+k)/2}} & u > 0 \\ 0 & u \leq 0 \end{cases} \quad (\text{C.84})$$

Il valore medio e la varianza sono

$$\mu = \frac{k}{k-2} \quad (k > 2), \quad \sigma^2 = \frac{2k^2(m+k-2)}{m(k-4)(k-2)^2} \quad (k > 4)$$

L'interesse della distribuzione F nella teoria della stima è indicato dal seguente risultato.

Proposizione C.16 *Se V_1 e V_2 sono variabili aleatorie indipendenti con una distribuzione chi-quadrato con rispettivamente m e k gradi di libertà, allora la variabile aleatoria*

$$V = \frac{V_1/m}{V_2/k}$$

ha una distribuzione F con m e k gradi di libertà.

Ricordando (cfr. (C.62) che se X è una variabile aleatoria, si definiscono *quantili*, o percentili, di ordine $1 - \alpha$, con $0 \leq \alpha \leq 1$, i numeri x_α tali che

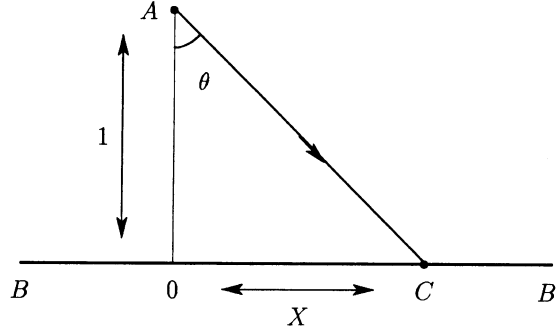
$$P(X > x_\alpha) = \alpha$$

si dimostra che per i percentili di ordine $1 - \alpha$ di una variabile $F \sim F_{m,k}$ si ha

$$F_{m,k,1-\alpha} = \frac{1}{F_{k,m,\alpha}}$$

C.3.9 Distribuzione di Cauchy

Nella figura successiva, A è una sorgente che emette un fascio di luce che illumina il generico punto C sullo schermo piatto infinito BB' alla distanza normalizzata a 1 da A .



Nell'ipotesi che l'angolo θ di orientamento del fascio di luce sia una variabile aleatoria uniformemente distribuita sull'intervallo $(-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2})$, la funzione di densità di probabilità di θ è

$$f(\theta) = \frac{1}{\pi}, \quad -\frac{\pi}{2} \leq \theta \leq \frac{\pi}{2}$$

Sia X la variabile aleatoria corrispondente alla distanza $0C$, e quindi $X = \tan \theta$. Per calcolare la densità di probabilità $h(x)$ della variabile X , osserviamo che $h(x) dx = f(\theta) d\theta$ (cfr. più precisamente il risultato (C.40)). Tenendo allora conto che $d\theta = dx/(1+x^2)$, si ottiene

$$h(x) = \frac{1}{\pi(1+x^2)}, \quad -\infty < x < \infty, \quad H(x) = \int_{-\infty}^x h(t) dt = \frac{1}{\pi} \arctan x + \frac{1}{2} \quad (\text{C.85})$$

Le funzioni $h(x)$ e $H(x)$, che definiscono la *distribuzione di Cauchy*, sono rappresentate in Figura C.20. Più in generale, la distribuzione di Cauchy a due parametri è ottenuta dalla (C.85) operando la trasformazione lineare $Y = a + bX$ con la quale si ottiene la funzione di densità

$$q(y) = \frac{b}{\pi[(b^2 + (y-a)^2)]}, \quad -\infty < y < \infty$$

Come si vede dalla Figura (C.20), la densità di probabilità $h(x)$ è simile alla densità di probabilità normale. Tuttavia, le code convergono a zero più lentamente (come x^{-2}) per $x \rightarrow \pm\infty$. Tale convergenza lenta è “responsabile” del fatto che la distribuzione non ha valore medio finito ($= \frac{1}{\pi} [\log(1+x^2)/2]_{-\infty}^{\infty}$). Si può definire, invece, il *valore medio principale*

$$E(X)_{\text{princ.}} := \lim_{k \rightarrow \infty} \int_{-k}^k x h(x) dx$$

Si vede facilmente che tale valore è zero. In modo analogo si verifica che la distribuzione di Cauchy non ha varianza finita. Non si applica quindi il Teorema limite centrale, ossia la distribuzione di una somma di variabili di Cauchy indipendenti non converge alla distribuzione normale. In effetti si può mostrare che se X_1, X_2, \dots, X_n sono variabili di Cauchy indipendenti, allora la variabile aleatoria $\sum_{r=1}^n X_r$ ha la stessa distribuzione di Cauchy delle singole variabili addende.

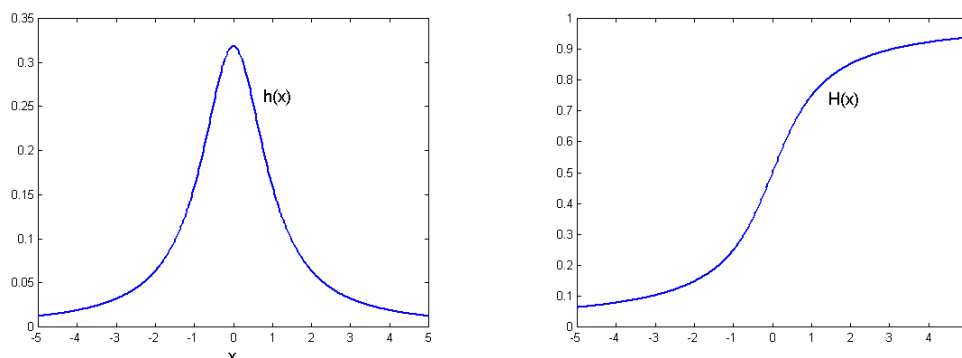
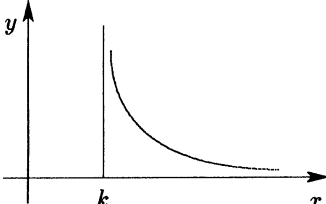


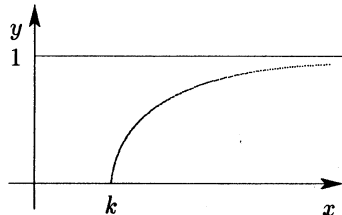
Figura C.20: Rappresentazione della funzione di densità di probabilità $h(x)$ di Cauchy e della corrispondente funzione di distribuzione $H(x)$.

C.3.10 Distribuzione di Pareto

La variabile aleatoria X è detta avere una *distribuzione di Pareto* se la sua densità di probabilità ha la seguente forma

$$f(x) = a \frac{k^a}{x^{a+1}}, \quad x \geq k: \quad (C.86)$$


ove k e a sono costanti positive. La corrispondente funzione di distribuzione è data da

$$F(x) = P(X \leq x) = 1 - \left(\frac{k}{x}\right)^a, \quad x \geq k$$


Operando la trasformazione $Y = X - k$ si ottiene la seguente distribuzione

$$g(y) = a \frac{k^a}{(k+y)^{a+1}}, \quad y \geq 0$$

con $k > 0$ e $a > 0$. Si può quindi ottenere una forma *standardizzata* della distribuzione di Pareto utilizzando la trasformazione $Z = Y/k$

$$h(z) = \frac{a}{(1+z)^{a+1}}, \quad z \geq 0 \quad (C.87)$$

per $a > 0$. Si ha allora

$$E(Z) = \frac{1}{a-1} \quad \text{per } a > 1, \quad \text{var}(Z) = \frac{a}{(a-1)(a-2)} \quad \text{per } a > 2$$

Per $a \leq 1$ non esiste il valore medio e per $a \leq 2$ non esiste la varianza.

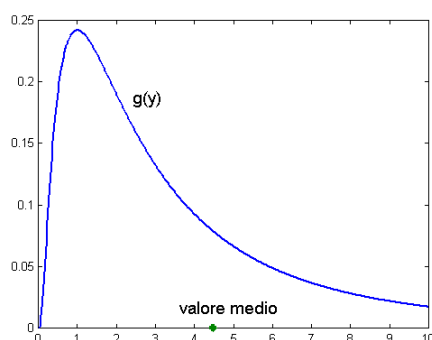
La densità (C.87), introdotta da Pareto per descrivere la distribuzione di un reddito in modelli economici, è simile qualitativamente alla distribuzione esponenziale, ma rispetto a tale distribuzione decresce molto più lentamente, ossia ha una coda molto più lunga.

C.3.11 Distribuzione log-normale

La variabile aleatoria Y ha una distribuzione *log-normale* con parametri (μ, σ) : $Y \sim \text{log-normale}(\mu, \sigma)$, quando la variabile $X = \log Y \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma)$. Si può mostrare facilmente che la densità di probabilità di Y è data da

$$g(y) = \begin{cases} \frac{1}{y\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2\sigma^2}(\log y - \mu)^2}, & y > 0 \\ 0, & y \leq 0 \end{cases}$$

rappresentata in un caso particolare in Figura C.21.



$$\begin{cases} E(Y) = e^{\mu+1/2\sigma^2} \\ \text{var}(Y) = (e^\mu)^2 e^{\sigma^2} (e^{\sigma^2} - 1) \end{cases}$$

Figura C.21: Rappresentazione della densità di probabilità della variabile Y log-normale con parametri $\mu = 1$ e $\sigma = 1$.

La distribuzione log-normale risulta quando un grande numero di quantità random cooperano *moltiplicativamente* in modo che l'effetto di un cambiamento random è in ogni caso proporzionale al valore precedente della quantità. In contrasto, la distribuzione normale è generata da cooperazioni *additive* di un grande numero di quantità random. Ne segue che la distribuzione log-normale è interessante per descrivere in particolare modelli in *economia*, in *biologia* (ad esempio, per descrivere la sensibilità ai farmaci), in *chimica analitica* (nell'analisi qualitativa e quantitativa di uno spettro ampio di concentrazioni), nella teoria dell'affidabilità (*reliability*)⁷.

⁷Come curiosità, ricordiamo che il numero di lettere (o di fonemi) per parola nell'inglese colloquiale segue sorprendentemente bene una distribuzione log-normale (Herdan, 1958).

C.3.12 Distribuzione logistica

Una variabile aleatoria X ha una distribuzione *logistica* quando la densità di probabilità è definita da

$$f(x) = \frac{\exp\left(-\frac{x-\alpha}{\beta}\right)}{\beta \left[1 + \exp\left(-\frac{x-\alpha}{\beta}\right)\right]^2}, \quad -\infty < x < \infty$$

ove α e β ($\beta > 0$) sono parametri. La funzione di distribuzione è data da

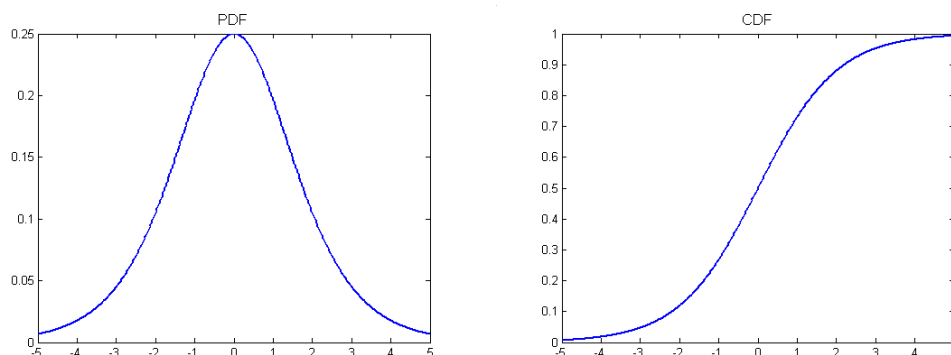


Figura C.22: Rappresentazione della densità di probabilità e rispettivamente della funzione di ripartizione della distribuzione logistica per $\alpha = 0$ e $\beta = 1$.

$$F(x) = P(X \leq x) = \frac{1}{1 + \exp(-(x - \alpha)/\beta)}$$

Operando la trasformazione $Y = (X - \alpha)/\beta$, si ottiene la seguente forma standard (cfr. Figura C.22)

$$g(y) = \frac{e^{-y}}{(1 + e^{-y})^2}; \quad G(y) = P(Y \leq y) = \frac{1}{1 + e^{-y}} \quad \begin{cases} E(Y) = 0 \\ \text{var}(Y) = \pi^2/3 \end{cases}$$

La distribuzione logistica assomiglia qualitativamente alla distribuzione normale, ma ha code più lunghe. Essa è stata introdotta come una “curva di accrescimento” in economia e demografia e viene utilizzata nei modelli riguardanti i livelli di tolleranza in problemi relativi ad esperimenti biologici.

C.4 Funzione generatrice e funzione caratteristica

Data una variabile aleatoria X , si definisce *funzione generatrice dei momenti* (*moment-generating function*) di X la funzione

$$M(t) = E(e^{tX}), \quad t \in A$$

ove A è l'insieme tale che $M(t)$ ha valore finito (in particolare $0 \in A$, in quanto $M(0) = 1$). Si dice che $M(t)$ *esiste* quando A contiene un intervallo $(-a, a)$, con a opportuno numero reale positivo.

La funzione generatrice, che per evitare equivoci di notazioni è talvolta indicata con la notazione $M_X(t)$ e che nelle applicazioni è anche chiamata la trasformata di Laplace (a due code) della densità di X , non ha un ovvio significato in se stessa, ma ha una grande utilità nell'analisi teorica delle distribuzioni di probabilità.

La proprietà fondamentale della funzione generatrice è quella (da cui deriva anche il suo nome) di permettere il calcolo dei momenti $E(X^k)$, $k \geq 1$ della variabile X . Si ha infatti il seguente risultato.

Teorema C.4 *Posto*

$$M^{(k)} = \frac{d^k}{dt^k} M(t)$$

se $M(t)$ esiste, allora $E(X^k)$ è finito per ogni k e

$$E(X^k) = M^{(k)}(0)$$

La dimostrazione utilizza il fatto che $\partial^k e^{tx} / \partial t^k = x^k e^{tx}$ e un passaggio dell'operazione di derivazione sotto il segno di integrale o di sommatoria (a seconda che X sia una variabile aleatoria, rispettivamente continua o discreta).

Dal risultato precedente si ricava in particolare che, posto $\psi(t) = \log(M(t))$, si ha per il valore medio μ e la varianza σ^2 di X

$$\mu = \psi'(0) \quad \text{e} \quad \sigma^2 = \psi''(0)$$

La funzione $\psi(t)$ è anche nota come *funzione generatrice cumulativa* (*cumulant-generating function*).

Esempio C.52 Se X è la variabile aleatoria con densità $f(x) = e^{-x}$, $x > 0$, si ha

$$M(t) = E(e^{Xt}) = \int_0^\infty e^{xt} e^{-x} dx = (1-t)^{-1}, \quad t < 1$$

e quindi $M^{(k)}(t) = k!(1-t)^{-k-1}$, da cui in particolare

$$E(X^k) = M^{(k)}(0) = k!, \quad \mu = E(X) = 1, \quad E(X^2) = 2, \quad \sigma^2 = E(X^2) - \mu^2 = 2 - 1 = 1$$

Alternativamente, posto $\psi(t) = \log(M(t)) = -\log(1-t)$, si ha $\psi'(t) = (1-t)^{-1}$, $\psi''(t) = (1-t)^{-2}$ e quindi ancora $\mu = \psi'(0) = 1$ e $\sigma^2 = \psi''(0) = 1$.

Problema C.76 Sia $X \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$. Utilizzare la funzione generatrice dei momenti per calcolare i momenti di X .

SOLUZIONE. Incominciamo a calcolare la funzione $M(t)$ per una generica variabile $X \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$. Si ha

$$\begin{aligned} M(t) &= E(e^{tX}) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{tx} \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(x-\mu)^2/2\sigma^2} dx = e^{\mu t} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{ty-y^2/2\sigma^2} dy \\ &= e^{\mu t} e^{\sigma^2 t^2/2} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(y-\sigma^2 t)^2/2\sigma^2} dy = e^{\mu} e^{\sigma^2 t^2/2}, \quad -\infty < t < \infty \end{aligned}$$

ove si è tenuto conto che l'ultimo integrale rappresenta l'integrale della densità di una variabile distribuita normalmente con valore medio $\sigma^2 t$ e varianza σ^2 .

Quando in particolare $\mu = 0$, si ha

$$M(t) = e^{\sigma^2 t^2 / 2} = \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{\sigma^2 t^2}{2} \right)^n \frac{1}{n!} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\sigma^{2n}}{2^n n!} t^{2n}$$

da cui si vede che tutti i momenti dispari di X sono nulli, mentre i momenti pari sono dati da

$$\frac{E(X^{2n})}{(2n)!} = \frac{\sigma^{2n}}{2^n n!} \Rightarrow E(X^{2n}) = \frac{\sigma^{2n} (2n)!}{2^n n!}$$

Nel seguente teorema è contenuto un altro risultato importante sulle funzioni generatrici.

Teorema C.5 (Teorema di unicità) *Se due variabili aleatorie X e Y hanno la stessa funzione generatrice, allora esse hanno la stessa distribuzione.*

In altre parole, la funzione generatrice dei momenti di una variabile aleatoria ne *individua* la distribuzione. Pertanto, riassumendo, la distribuzione di probabilità di una variabile aleatoria X può essere data in uno dei seguenti quattro modi: assegnando i valori della probabilità in corrispondenza ad ogni valore assunto dalla variabile, oppure, fornendo la funzione di distribuzione di X , oppure, assegnando la funzione di densità di X (quando X è discreta o continua), oppure, infine, fornendo la funzione generatrice dei momenti di X .

Ricordiamo alcune proprietà elementari delle funzioni generatrici.

- a. Se X è una variabile aleatoria con funzione generatrice $M_X(t)$, allora la variabile aleatoria $U = aX + b$, con a e b numeri reali, ha la seguente funzione generatrice

$$M_U(t) = e^{bt} M_X(at)$$

Ad esempio, se $M_X(t) = (1 - t)^{-1}$, allora $2X + 5$ ha la funzione generatrice $e^{5t}(1 - 2t)^{-1}$.

- b. Se X_1, \dots, X_n sono variabili aleatorie indipendenti con rispettive funzioni generatrici $M_i(t)$, si ha per la variabile aleatoria $W = \sum_i a_i X_i + b$

$$M_W(t) = e^{bt} \prod_i M_i(a_i t)$$

- c. Se X_1, \dots, X_n sono variabili aleatorie indipendenti con la stessa distribuzione e comune funzione generatrice $M(t)$, per la variabile $V = \sum_i X_i$ si ha

$$M_V(t) = (M(t))^n$$

C.4.1 Funzione caratteristica

La *funzione caratteristica* di una variabile aleatoria X è definita da

$$\phi_X(t) = E(e^{iXt}) = E(\cos(Xt)) + i E(\sin(Xt))$$

ove $i = \sqrt{-1}$ è l'unità immaginaria (cfr. Appendice A). La funzione $\phi_X(t)$, a differenza della funzione generatrice $M_X(t)$, assume valore finito per ogni variabile aleatoria X e per tutti i numeri reali t . Infatti, poiché $|e^{it}| = 1$ (mentre la funzione e^t è illimitata), si ha che la variabile e^{iXt} ha un valore medio finito. Un altro vantaggio della funzione caratteristica è che la distribuzione di X , e la densità, quando esiste, può essere ottenuta dalla funzione caratteristica mediante la cosiddetta *formula di inversione*. Per tale motivo, nelle applicazioni la funzione caratteristica è anche nota come la trasformata di Fourier della funzione densità.

Esempio C.53 Sia X la variabile aleatoria che assume il valore a con probabilità 1. Allora

$$\phi_X(t) = E(e^{itX}) = e^{ita}, \quad -\infty < t < \infty$$

In particolare, se X assume il valore zero con probabilità uno, la sua funzione caratteristica è identicamente uguale a 1. ■

Se X è una variabile aleatoria (reale) e a e b sono costanti reali, si ha

$$\phi_{a+bX}(t) = E(e^{it(a+bX)}) = e^{ita} E(e^{ibtX})$$

e quindi

$$\phi_{a+bX}(t) = e^{ita} \phi_X(bt), \quad -\infty < t < \infty \quad (\text{C.88})$$

Esempio C.54 Sia U una variabile aleatoria uniformemente distribuita su $(-1, 1)$. Allora per $t \neq 0$ si ha

$$\phi_U(t) = \int_{-1}^1 e^{iut} \frac{1}{2} du = \left[\frac{1}{2} \frac{e^{itu}}{it} \right]_{-1}^1 = \frac{\sin t}{t}$$

Posto, per $a < b$

$$X = \frac{a+b}{2} + \left(\frac{b-a}{2} \right) U$$

allora X è uniformemente distribuita su (a, b) e dal risultato (C.88) si ha per $t \neq 0$

$$\phi_X(t) = e^{it(a+b)/2} \frac{\sin((b-a)t/2)}{(b-a)t/2}$$

Esempio C.55 Se X ha una distribuzione esponenziale con parametro λ , si ha

$$\phi_X(t) = \int_0^\infty e^{itx} \lambda e^{-\lambda x} dx = \lambda \int_0^\infty e^{-(\lambda-it)x} dx = \left[\frac{\lambda}{\lambda-it} e^{-(\lambda-it)x} \right]_0^\infty$$

Dal momento che $\lim_{x \rightarrow \infty} e^{-\lambda x} = 0$ e che la funzione e^{itx} è limitata in x , si ha

$$\lim_{x \rightarrow \infty} e^{-(\lambda-it)x} = \lim_{x \rightarrow \infty} e^{-\lambda x} e^{itx} = 0$$

per cui

$$\phi_X(t) = \frac{\lambda}{\lambda-it}$$

■

Se X e Y sono variabili aleatorie indipendenti, allora sono pure indipendenti le variabili e^{itX} e e^{itY} e di conseguenza

$$\phi_{X+Y}(t) = E(e^{it(X+Y)}) = E(e^{itX} e^{itY}) = E(e^{itX}) E(e^{itY})$$

ossia

$$\phi_{X+Y}(t) = \phi_X(t) \phi_Y(t), \quad -\infty < t < \infty \quad (\text{C.89})$$

La formula si estende facilmente al caso di somma di un numero finito di variabili aleatorie indipendenti.

Si può mostrare che se X ha momento n -mo finito, allora la derivata $\phi_X^{(n)}(t)$ esiste ed è continua in t e

$$\phi_X^{(n)}(0) = i^n \mathbf{E}(X^n)$$

Nell'ipotesi che la funzione generatrice $M_X(t)$ sia finita nell'intervallo $(-t_0, t_0)$, per un opportuno valore positivo t_0 , allora nello stesso intervallo si ha

$$\phi_X(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{i^n \mathbf{E}(X^n)}{n!} t^n \quad (\text{C.90})$$

Utilizzando tale risultato, si può facilmente mostrare che per $X \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ si ha

$$\phi_X(t) = e^{-\sigma^2 t^2 / 2}$$

da cui per $X \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$

$$\phi_X(t) = e^{it\mu} e^{-\sigma^2 t^2 / 2}, \quad -\infty < t < \infty$$

C.4.2 Formula di inversione

Sia X una variabile aleatoria a valori interi. La sua funzione caratteristica è data da

$$\phi_X(t) = \sum_{j=-\infty}^{\infty} e^{ijt} f_X(j)$$

Una delle proprietà più utili di $\phi_X(t)$ è che essa può essere utilizzata per calcolare $f_X(k)$. Più precisamente, si può dimostrare la seguente *formula d'inversione*

$$f_X(k) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} e^{-ikt} \phi_X(t) dt \quad (\text{C.91})$$

Esempio C.56 Siano X_1, X_2, \dots, X_n siano n variabili aleatorie a valori interi, indipendenti e identicamente distribuite, e sia $S_n = X_1 + X_2 + \dots + X_n$. Allora

$$\phi_{S_n}(t) = (\phi_{X_1}(t))^n \quad \text{per la (C.91)} \quad f_{S_n}(k) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} e^{-ikt} (\phi_{X_1}(t))^n dt$$

La formula precedente è la base della maggior parte dei metodi di analisi del comportamento di $f_{S_n}(k)$ per grandi valori di n , in particolare può essere utilizzata per la dimostrazione del *teorema limite centrale*. ■

Vi è un'analogia continua di (C.91). Sia X una variabile aleatoria continua la cui funzione caratteristica $\phi_X(t)$ sia integrabile, ossia

$$\int_{-\infty}^{\infty} |\phi_X(t)| dt < \infty$$

Si può allora mostrare che X ha come densità f_X la funzione

$$f_X(x) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-ixt} \phi_X(t) dt \quad (\text{C.92})$$

Terminiamo ricordando due risultati importanti.

Teorema C.6 (Teorema di unicità) *Se due variabili aleatorie hanno la stessa funzione caratteristica, allora esse hanno la stessa funzione di distribuzione.*

Esempio C.57 Usando il teorema di unicità, dimostriamo che la somma di due variabili indipendenti normalmente distribuite è essa stessa una variabile aleatoria distribuita normalmente.

Siano $X \sim \mathcal{N}(\mu_1, \sigma_1^2)$, $Y \sim \mathcal{N}(\mu_2, \sigma_2^2)$. Allora

$$\phi_X(t) = e^{i\mu_1 t} e^{-\sigma_1^2 t^2/2}, \quad \phi_Y(t) = e^{i\mu_2 t} e^{-\sigma_2^2 t^2/2}$$

Essendo

$$\phi_{X+Y}(t) = e^{i(\mu_1+\mu_2)t} e^{-(\sigma_1^2+\sigma_2^2)t^2/2}$$

si ricava che la funzione caratteristica di $X + Y$ è la stessa di quella di una variabile aleatoria che ha una distribuzione normale con media $\mu_1 + \mu_2$ e varianza $\sigma_1^2 + \sigma_2^2$. Dal teorema di unicità si ricava quindi che $X + Y$ ha una distribuzione normale. ■

Teorema C.7 (Teorema di continuità) *Siano X_n , $n \geq 1$, e X delle variabili aleatorie tali che*

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \phi_{X_n}(t) = \phi_X(t), \quad -\infty < t < \infty$$

Allora

$$\lim_{n \rightarrow \infty} F_{X_n}(x) = F_X(x)$$

in tutti i punti in cui F_X è continua.

Il teorema stabilisce che la convergenza delle funzioni caratteristiche implica la convergenza delle corrispondenti funzioni di distribuzione, o che, in altre parole, le funzioni di distribuzione *dipendono con continuità* dalle corrispondenti funzioni caratteristiche. Da qui il nome dato al teorema.

C.5 Statistica

C.5.1 Elementi introduttivi

I problemi che abbiamo analizzato nel capitolo precedente hanno avuto lo scopo di chiarire le nozioni relative al calcolo delle probabilità. I problemi considerati hanno in comune la seguente struttura: supponendo che il particolare esperimento studiato possa essere descritto da un fissato modello probabilistico (ossia, segua una *nota* distribuzione di probabilità), si *deducono* in termini di probabilità i risultati dell'esperimento.

In effetti, la probabilità è una disciplina matematica sviluppata come un modello astratto e le sue conclusioni sono *deduzioni* basate su degli assiomi.

Al contrario, la statistica ha come oggetto le applicazioni della teoria ai problemi reali e le sue conclusioni sono *inferenze* (induzioni) basate sulle osservazioni. Un problema statistico può essere descritto in maniera schematica nel seguente modo:

1. Associato con il problema vi è un gruppo costituito da un numero, solitamente elevato, di oggetti. Tale gruppo, sul quale si desidera fare inferenze, è chiamato una *popolazione*.

2. Si individuano le caratteristiche dei membri della popolazione che sono di interesse. I valori di ciascuna di queste caratteristiche costituiscono delle *variabili aleatorie*: variabili, dal momento che i loro valori possono cambiare da oggetto ad oggetto; aleatorie, in quanto si suppone che i loro valori non siano prevedibili a priori.
3. L'intera popolazione non può essere studiata nel suo complesso, sia perché la sua dimensione⁸ è troppo elevata, oppure perché, come avviene in problemi di controllo di qualità di un prodotto, non è conveniente o possibile esaminare tutta la popolazione.

Ne segue che si devono trarre inferenze sulla popolazione a partire dallo studio di una parte, un *campione* (*sample*) estratto dalla popolazione.

Una popolazione è considerata nota quando si conosce la funzione di probabilità $f(x)$ (o la distribuzione di probabilità $F(x)$) della variabile aleatoria, o più in generale del vettore aleatorio X associato alla popolazione. In sintesi, quindi, un problema statistico è un problema di *identificazione* di una distribuzione di probabilità sulla base di un numero *finito* di osservazioni. Quando la *forma* della funzione $f(x)$ è supposta nota a priori (ad esempio, quando si suppone che la popolazione segua una distribuzione normale o una distribuzione binomiale), il problema di identificazione si riduce ad un problema di *stima* di alcuni *parametri* relativi alla distribuzione (ad esempio, nel caso della distribuzione normale è sufficiente stimare il valore medio μ e la varianza σ^2 , e nel caso della distribuzione di Bernoulli la probabilità di successo p).

Nel processo di identificazione ricopre, ovviamente, un ruolo fondamentale la scelta del campione, che *deve rappresentare adeguatamente tutta la popolazione*. Quando la popolazione è finita e nota a priori, un campione può venire scelto mediante una opportuna procedura casuale, basata su tabelle di numeri casuali o su sequenze di numeri pseudocasuali generati al calcolatore (cfr. [42]). Il problema della scelta del campione è equivalente in questo caso all'esperimento dell'estrazione da un'urna di un determinato numero di palline.

Più in generale, un *campione aleatorio* viene ottenuto ripetendo, sotto (più o meno) identiche condizioni, un numero n di volte l'esperimento. Si ottengono in questo modo n valori x_1, x_2, \dots, x_n della variabile X . Supponendo che il risultato di ogni esperimento sia casuale, si ha che ciascun valore x_i può essere considerato come la realizzazione di una variabile aleatoria X_i , per $i = 1, 2, \dots, n$.

Una misura descrittiva associata ad una variabile aleatoria, quale ad esempio il valore medio o la varianza, quando è considerata su un campione viene chiamata una *statistica*. Essa, da una parte descrive il campione, e dall'altra serve come approssimazione dei corrispondenti parametri dell'intera popolazione.

Come illustrazione, consideriamo una popolazione costituita da sofferenti di malattie cardiovascolari e di cui si analizza la variabile X corrispondente al numero di sigarette fumate per giorno. Indichiamo con $f(x)$ la distribuzione, a priori incognita, di probabilità di X . Si vuole in particolare stimare il valore medio $\mu = E(X)$. A tale scopo, si calcola X per un campione di pazienti scelti a caso, ottenendo i valori x_1, x_2, \dots, x_n , dai quali si calcola la media aritmetica $\bar{x} = (x_1 + x_2 + \dots + x_n)/n$. Tale valore può essere inteso come una realizzazione della variabile aleatoria (una particolare statistica) $\bar{X} = (X_1 + X_2 + \dots + X_n)/n$, detta *media campionaria* (sample mean) (cfr. Figura C.23). Quest'ultima è una "ragionevole" approssimazione del valore medio μ relativo all'intera popolazione. Per questo viene chiamata uno *stimatore* (*puntuale*)

⁸La definizione precisa di *dimensione* (*size*) di una popolazione dipende dal tipo particolare di popolazione studiata. Essa può essere, quindi, il numero degli individui, oppure una lunghezza, un volume, o un peso, eccetera.

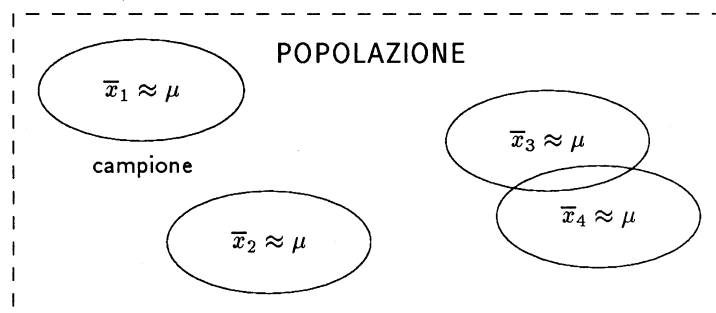


Figura C.23: I valori \bar{x}_i sono realizzazioni, ottenute su differenti campioni, della media campionaria $\bar{X} = (X_1 + X_2 + \dots + X_n)/n$.

del parametro μ , mentre \bar{x} , una particolare realizzazione dello stimatore \bar{X} , viene detta una *stima*. Tuttavia, affinché il risultato possa essere utile nelle applicazioni, è necessario fornire informazioni sulla “bontà” della stima di \bar{X} per μ . Tali informazioni possono essere ottenute studiando la distribuzione di probabilità della variabile \bar{X} .

A questo proposito ricordiamo il seguente importante risultato.

Proposizione C.17 *Se X_1, X_2, \dots, X_n è un campione casuale, estratto da una popolazione con distribuzione di probabilità $f(x)$ e con X_i stocasticamente indipendenti, per la media campionaria \bar{X} si hanno i seguenti risultati*

$$E(\bar{X}) = \mu, \quad \text{var}(\bar{X}) = \frac{\sigma^2}{n} \quad (\text{C.93})$$

ove μ e σ sono rispettivamente il valore medio e la varianza della variabile aleatoria con distribuzione $f(x)$. Ricordiamo che quando i campioni vengono estratti, e non rimpiazzati, da una popolazione finita, “non sufficientemente numerosa”, la varianza della media campionaria è calcolata mediante la seguente formula corretta

$$\text{var}(\bar{X}) = \frac{\sigma^2}{n} \frac{N - n}{N - 1} \quad (\text{C.94})$$

ove N indica il numero degli elementi nella popolazione.

Se in particolare $X \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$, allora

$$\bar{X} \sim \mathcal{N}\left(\mu, \frac{\sigma^2}{n}\right) \Rightarrow \frac{\bar{X} - \mu}{\sigma/\sqrt{n}} \sim \mathcal{N}(0, 1) \quad (\text{C.95})$$

Come conseguenza del Teorema limite centrale, si ha inoltre il seguente risultato.

Proposizione C.18 *Se la popolazione dalla quale è estratto il campione ha una distribuzione di probabilità (non necessariamente normale) con media μ e varianza σ^2 , allora la variabile aleatoria $(\bar{X} - \mu)/(\sigma/\sqrt{n})$ converge, per $n \rightarrow \infty$, in distribuzione alla distribuzione normale standard.*

La proprietà $E(\bar{X}) = \mu$ viene solitamente espressa dicendo che \bar{X} è uno stimatore *corretto*, o *non distorto* (*unbiased*) della media. La deviazione standard di \bar{X} : σ/\sqrt{n} è anche chiamata *l'errore standard della media*.

Quando la varianza dell'intera popolazione è incognita, essa può essere stimata dalla varianza campionaria. Più precisamente, si definisce *varianza campionaria* la seguente variabile aleatoria

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n X_i^2 - n\bar{X}^2 \quad (\text{C.96})$$

Si può mostrare che $E(S^2) = \sigma^2$, ossia che S è uno stimatore non distorto della deviazione standard σ dell'intera popolazione⁹. La radice quadrata positiva S di S^2 è nota come la *deviazione campionaria standard*.

n	α	0.50	0.40	0.30	0.20	0.10	0.05	0.01	0.001
2		0.816	1.601	1.386	1.886	2.920	4.303	9.925	31.958
3		0.765	0.978	1.250	1.638	2.353	3.182	5.841	12.929
4		0.741	0.941	1.190	1.533	2.132	2.776	4.604	8.610
5		0.727	0.920	1.156	1.476	2.015	2.571	4.032	6.869
6		0.718	0.906	1.134	1.440	1.943	2.447	3.707	5.949
7		0.711	0.896	1.119	1.415	1.895	2.365	3.499	5.408
8		0.706	0.889	1.108	1.397	1.860	2.306	3.355	5.041
9		0.703	0.883	1.100	1.383	1.833	2.262	3.250	4.781
10		0.700	0.879	1.088	1.372	1.812	2.228	3.169	4.587
11		0.697	0.876	1.085	1.363	1.796	2.201	3.106	4.437
12		0.695	0.873	1.083	1.356	1.782	2.179	3.055	4.318
13		0.694	0.870	1.079	1.350	1.771	2.160	3.012	4.221
14		0.692	0.868	1.076	1.345	1.761	2.145	3.012	4.140
15		0.691	0.866	1.074	1.341	1.753	2.131	2.947	4.073
16		0.690	0.865	1.071	1.337	1.746	2.120	2.921	4.015
17		0.689	0.863	1.069	1.333	1.740	2.110	2.898	3.965
18		0.688	0.862	1.067	1.330	1.734	2.101	2.878	3.922
19		0.688	0.861	1.066	1.328	1.729	2.093	2.861	3.883
20		0.687	0.860	1.064	1.325	1.725	2.086	2.845	3.850
24		0.685	0.857	1.059	1.318	1.711	2.064	2.797	3.745

Tabella C.8: La tavola fornisce i valori di $t_{n,\alpha/2}$ tali che $P(-t_{n,\alpha/2} \leq t \leq t_{n,\alpha/2}) = 1 - \alpha$.

Ricordiamo il seguente importante risultato.

Proposizione C.19 *Siano X_1, \dots, X_n n variabili stocasticamente indipendenti, con $X_i \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$, $n > 1$. Allora, la media campionaria \bar{X} e la varianza campionaria S^2 sono indipen-*

⁹Il denominatore $n-1$ è chiamato il numero di *gradi di libertà* della stima; esso corrisponde al numero di deviazioni $x_i - \bar{x}$ *indipendenti* osservate per campione. In effetti, si tenga presente che tra tali deviazioni esiste la relazione ovvia $\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) = 0$.

denti¹⁰. Inoltre, la variabile aleatoria $(\bar{X} - \mu)/(S/\sqrt{n})$ segue la distribuzione t di Student con $n - 1$ gradi di libertà: $(\bar{X} - \mu)/(S/\sqrt{n}) \sim t_{n-1}$.

In Tabella C.8 sono riportati alcuni valori dei percentili $t_{n,\alpha/2}$ definiti come i valori per cui

$$P(|t| \leq t_{n,\alpha/2}) = 1 - \alpha$$

Nelle applicazioni è opportuno ricordare (cfr. paragrafo precedente) che, quando il numero dei gradi di libertà è sufficientemente elevato, la distribuzione di Student può essere sostituita, con buona approssimazione, dalla distribuzione normale (cfr. Figura C.24 e Figura C.25). Come regola pratica, si utilizza la distribuzione normale quando $n \geq 30$ (“campionamenti di grandi dimensioni”), e la distribuzione t di Student per $n < 30$ (“campionamenti di piccole dimensioni”).

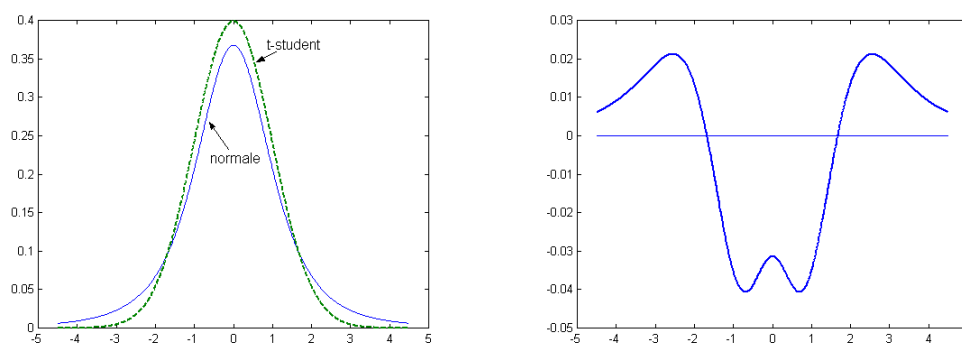


Figura C.24: Confronto tra la densità di probabilità t di Student con 3 gradi di libertà e la densità di probabilità normale $\mathcal{N}(0, 1)$. Nella seconda figura è rappresentata la differenza delle due funzioni.

Allo stesso modo, tenendo conto che per una popolazione non normale la distribuzione della media tende alla distribuzione normale quando la dimensione del campione tende all'infinito, si ha, come regola pratica, che per $n \geq 30$ la popolazione è ritenuta distribuita normalmente.

I risultati precedenti possono essere utilizzati per costruire i cosiddetti *intervalli di confidenza*, o fiduciali, per la media μ . Introduciamo il concetto mediante esempi.

Esempio C.58 Supponiamo che una variabile aleatoria X sia distribuita normalmente con varianza nota $\sigma^2 = 9$, ma con media μ incognita. Da un campionamento di dimensione 5 si ricava $\bar{x} = 61$. A partire da \bar{x} si vuole costruire un intervallo che contenga il valore incognito di μ con una probabilità fissata p , ad esempio, $p = 0.95$.

Dal risultato (C.95) e dal fatto che

$$P(-1.96 \leq Z \leq 1.96) = 0.95$$

si ricava che

$$P\left(-1.96 \leq \frac{\bar{X} - \mu}{\sigma/\sqrt{n}} \leq 1.96\right) = 0.95 \Rightarrow P\left(\bar{X} - \frac{1.96 \sigma}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{X} + \frac{1.96 \sigma}{\sqrt{n}}\right) = 0.95$$

¹⁰Sottolineiamo che tale risultato, in un certo senso sorprendente, in quanto \bar{X} è una parte della definizione di S^2 , è una proprietà che caratterizza la distribuzione normale; per ogni altra distribuzione si ha infatti che \bar{X} e S^2 sono non indipendenti.

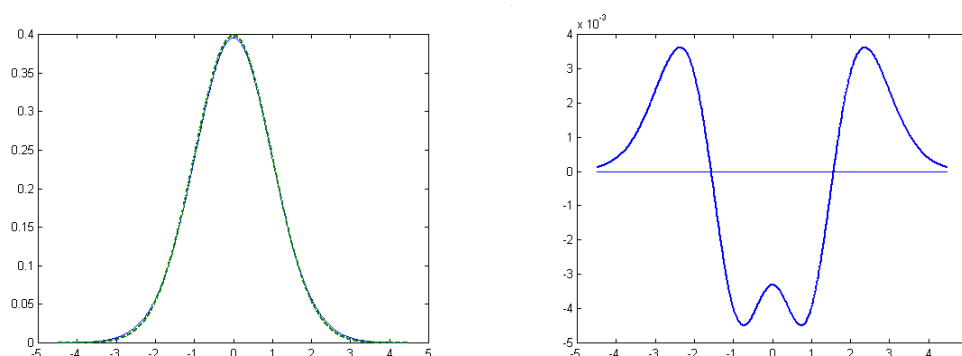


Figura C.25: Confronto tra la densità di probabilità t di Student con 30 gradi di libertà e la densità di probabilità normale $\mathcal{N}(0, 1)$. Le due curve sono praticamente coincidenti, come mostrato nella seconda figura nella quale è rappresentata la differenza delle due funzioni.

Il senso del risultato ottenuto è il seguente. L'intervallo $[\bar{X} - (1.96\sigma)/\sqrt{n}, \bar{X} + (1.96\sigma)/\sqrt{n}]$ è una variabile aleatoria, in quanto dipendente da \bar{X} . Il risultato precedente significa quindi che su 100 differenti campioni, 95 forniscono degli intervalli che contengono l'incognita μ . Se si assume quindi $\bar{X} = \bar{x}$, e si considera l'intervallo

$$\left[61 - 1.96 \frac{3}{\sqrt{5}}, 61 + 1.96 \frac{3}{\sqrt{5}} \right] \Rightarrow [58.37, 63.63] \quad (\text{C.97})$$

si può essere “confidenti” al 95%, o come si dice al livello $0.05 = 1 - 0.95$, che μ si trova tra 58.37 e 63.3. L'intervallo (C.97) viene detto un *intervallo di confidenza al 95%* della media. In modo analogo si costruiscono intervalli di confidenza al 90%, al 99%, eccetera. In Tabella C.9 sono riassunti gli intervalli di confidenza per la distribuzione normale.

intervallo di confidenza	coefficiente di confidenza S	livello di significatività α
$\bar{x} \pm 2 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$	95.44% = 0.9544	4.56% = 0.0456
$\bar{x} \pm 3 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$	99.73% = 0.9973	0.27% = 0.0027
$\bar{x} \pm 1.645 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$	90% = 0.9	10% = 0.10
$\bar{x} \pm 1.960 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$	95% = 0.95	5% = 0.050
$\bar{x} \pm 2.575 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$	99% = 0.99	1% = 0.01
$\bar{x} \pm 3.2905 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$	99.9% = 0.999	0.1% = 0.001
$\bar{x} \pm 3.8906 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$	99.99% = 0.9999	0.01% = 0.0001

Tabella C.9: Riassunto degli intervalli di confidenza per la media μ di una popolazione distribuita normalmente: $\bar{x} \pm z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$, ove $P\left(\bar{x} - z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}\right) = S = 1 - \alpha$.

Esempio C.59 Supponiamo che l'analisi gravimetrica dell'argento possa essere eseguita con una accuratezza (deviazione standard) di $\pm 0.06\%$. Quattro determinazioni del contenuto di argento in una particolare lega hanno dato i valori 62.03, 62.16, 62.21, 62.12%. La media di tali valori è $\bar{x} = 62.13\%$ e l'errore standard della media campionaria $\sigma_{\bar{x}}$ è dato da $\sigma/\sqrt{4} = 0.06/2 = 0.03$. Si hanno allora per il

contenuto di argento i seguenti intervalli di confidenza

$$90\% [62.13 - 1.645 \times 0.03, 62.13 + 1.645 \times 0.03] = [62.08, 62.18]$$

$$95\% [62.13 - 1.96 \times 0.03, 62.13 + 1.96 \times 0.03] = [62.07, 62.19]$$

$$98\% [62.13 - 2.33 \times 0.03, 62.13 + 2.33 \times 0.03] = [62.06, 62.20]$$

$$99\% [62.13 - 2.575 \times 0.03, 62.13 + 2.575 \times 0.03] = [62.05, 62.21]$$

Supponiamo ora che l'accuratezza (la deviazione standard) dell'analisi gravimetrica non sia nota a priori, ma sia stimata attraverso il campione. La varianza campionaria S^2 assume allora il valore

$$s^2 = \frac{1}{3} [(62.03 - 62.13)^2 + (62.16 - 62.13)^2 + (62.21 - 62.13)^2 + (62.12 - 62.13)^2] = 0.0058$$

da cui $s = 0.076$ da confrontare con il valore "vero" $\sigma = 0.06$.

Il campione considerato ha dimensione $n = 4$, per cui la variabile aleatoria $(\bar{X} - \mu)/S/\sqrt{n}$ è descritta convenientemente dalla distribuzione di Student a $n - 1$ gradi di libertà. Pertanto, un intervallo di confidenza per μ a livello $1 - \alpha$ è dato da

$$\left[\bar{X} - \frac{S}{\sqrt{n}} t_{n-1, \alpha/2}, \bar{X} + \frac{S}{\sqrt{n}} t_{n-1, \alpha/2} \right]$$

Se assumiamo, ad esempio, $\alpha = 0.05$, dalla Tabella C.8 si ricava per $t_{3, \alpha/2}$ il valore 3.182, per cui l'intervallo di confidenza a livello 95% è dato da

$$\left[62.13 - \frac{3.182 \times 0.076}{2}, 62.13 + \frac{3.182 \times 0.076}{2} \right] = [62.01, 62.25]$$

■

Problema C.77 La concentrazione di una sostanza è determinata mediante un'analisi spettrofotometrica (analisi dell'assorbimento in una particolare regione spettrale) attraverso la formula $Q = \epsilon l c$. Gli errori nella densità ottica (ϵ), nel coefficiente di estinzione (c) e nella lunghezza del cammino (l) sono rispettivamente ± 10 , ± 6 e $\pm 2\%$. Determinare l'errore risultante nella concentrazione.

SOLUZIONE. Sia $Q = f(x, y, \dots)$ una dipendenza funzionale di una quantità Q da un insieme di quantità misurabili $\{x, y, \dots\}$, e siano \bar{x}, \bar{y}, \dots dei valori sperimentali ottenuti indipendentemente, con errori (deviazione standard), rispettivamente $\sigma_{\bar{x}}, \sigma_{\bar{y}}, \dots$. Se definiamo $\bar{Q} = f(\bar{x}, \bar{y}, \dots)$, allora l'errore relativo alla quantità Q può essere calcolato mediante la seguente formula

$$\sigma_{\bar{Q}}^2 = \left(\frac{\partial f}{\partial x} \right)^2 \sigma_{\bar{x}}^2 + \left(\frac{\partial f}{\partial y} \right)^2 \sigma_{\bar{y}}^2 + \dots \quad (\text{C.98})$$

Per la dimostrazione di tale formula, che è valida in prima approssimazione (ossia, a meno dei termini di grado superiore in $\sigma_{\bar{x}}^2, \sigma_{\bar{y}}^2, \dots$) si veda [42] Capitolo 1.

Nel caso proposto dal problema si ha $Q = \epsilon l c$, e quindi

$$\sigma_{\bar{Q}}^2 = (lc)^2 \sigma_{\bar{\epsilon}}^2 + (\epsilon c)^2 \sigma_{\bar{l}}^2 + (\epsilon l)^2 \sigma_{\bar{c}}^2$$

L'errore relativo (errore diviso per la quantità di interesse) è dato allora da

$$\text{errore relativo} = \sqrt{\frac{\sigma_{\bar{\epsilon}}^2}{\bar{\epsilon}^2} + \frac{\sigma_{\bar{l}}^2}{\bar{l}^2} + \frac{\sigma_{\bar{c}}^2}{\bar{c}^2}}$$

Essendo gli errori dati in percentuali si avrà in definitiva

$$\text{errore relativo su } Q = \sqrt{10^2 + 6^2 + 2^2} = \sqrt{140}\% \approx 12\%$$

e la concentrazione della sostanza è calcolata con una precisione $\pm 12\%$. A partire da tale valore è possibile, procedendo al solito modo, costruire per la concentrazione Q gli opportuni intervalli di confidenza.

Rinviando per un approfondimento delle nozioni ora introdotte a [42] e alla bibliografia ivi segnalata, nel resto del paragrafo, dopo una breve panoramica sui metodi della statistica descrittiva, analizzeremo alcuni problemi che illustrano differenti applicazioni.

C.5.2 Statistica descrittiva

Per *statistica descrittiva* si intende il complesso delle tecniche per la *raccolta*, la *organizzazione*, e la *descrizione* delle osservazioni. Il suo scopo finale è quello di ricavare dalle osservazioni, che sono in generale in numero elevato e in forma disordinata, opportuni elementi di *sintesi*¹¹. Questi possono essere numeri, quali ad esempio la *media*, la *varianza*, la *mediana*, la *moda* (cfr. per una illustrazione il successivo Problema C.78), oppure informazioni di tipo qualitativo, quale il comportamento delle curve di frequenza, o l'associazione dei dati in raggruppamenti omogenei. Tali informazioni rappresentano un passo preliminare, ma importante, per la successiva ricerca di un modello interpretativo, che è un aspetto proprio della *statistica inferenziale*.

Strumenti importanti della statistica descrittiva sono le *tabelle* e le *rappresentazioni grafiche*. In particolare quest'ultime hanno assunto un ruolo fondamentale grazie alla disponibilità sempre maggiore di calcolatori ad elevate capacità grafiche. Non occorre insistere ulteriormente sul fatto che un "buon" grafico riesce a sollecitare l'intuizione meglio di una mera elencazione di numeri. Per tale motivo, le uscite di apparecchiature diagnostiche o sperimentali sono, per la maggior parte, almeno di tipo grafico.

I grafici utilizzati possono essere di varia forma, a seconda dell'applicazione e del tipo di utente. Alcuni di essi sono ormai divenuti di uso comune, e di interpretazione immediata, quali ad esempio i cosiddetti *ideogrammi*, nei quali una figura stilizzata simboleggia un numero fissato di individui di una popolazione e un numero di individui doppio, triplo, eccetera, è rappresentato da altrettante copie della figura campione. Tali rappresentazioni possono avere il pregio della immediatezza, ma non permettono in generale di apprezzare con sufficiente precisione le variazioni di una determinata grandezza. In questo senso, una rappresentazione più opportuna è quella fornita dai *grafici per punti*, nei quali si rappresenta in un sistema di assi cartesiani fissati le coppie di dati mediante opportuni punti (o crocette, cerchietti, eccetera). Quando i punti sono raccordati fra loro mediante tratti rettilinei si ottengono i *grafici per spezzate*, o *grafici lineari a tratti*, o ancora, grafici poligonali (cfr. Figura C.26 per una illustrazione).

¹¹Per indicare il processo di analisi dei dati viene anche utilizzato la terminologia *exploring the data*, per sottolineare l'aspetto cruciale dell'analisi statistica descrittiva volta a fornire una risposta alle seguenti questioni: *What do the data really show us in the midst of their apparent chaos? How can we cogently summarize and represent these data? How can we reduce dimensionality and scale to a level where the message of the data is, at least informally, clear, and sensible models can be developed?* (V. Barnett).

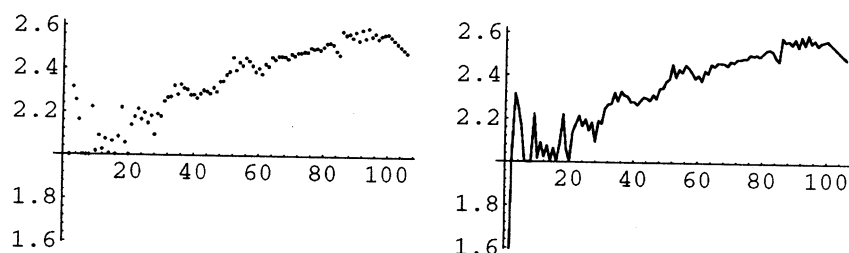


Figura C.26: Diagramma a punti, e rispettivamente a segmenti dei rapporti dei pesi atomici e i corrispondenti numeri atomici di tutti gli elementi chimici.

Utili suggerimenti per individuare una distribuzione di probabilità associata con i dati rilevati possono venire dalle rappresentazioni grafiche note come *diagrammi a barre*, o *istogrammi*. Illustriamo la nozione con un esempio.

Esempio C.60 Supponiamo che gli individui di una popolazione possano trovarsi, rispetto ad una determinata caratteristica, in quattro stati diversi, indicati convenzionalmente con le lettere A, B, C, D . L'osservazione su un campione di 11 individui della popolazione ha fornito i seguenti risultati

$$\mathcal{I} = \{A, A, A, B, B, C, C, C, C, C, D\}$$

L'osservazione della caratteristica ripartisce il campione scelto in quattro classi, a seconda della caratteristica. La *frequenza assoluta* di una classe indica il numero degli elementi della classe, mentre la *frequenza relativa* indica il rapporto fra il numero degli individui di una classe e il numero totale. Nell'uso corrente la frequenza relativa è data generalmente come percentuale. Per l'esempio che stiamo considerando si hanno i risultati contenuti nella seguente tabella.

caratteristica	frequenza assoluta	frequenza relativa %
A	3	27.27
B	2	18.18
C	5	45.45
D	1	9.09
totale	11	100.

Si chiama *distribuzione* la funzione che ad ogni modalità della caratteristica fa corrispondere la frequenza (assoluta o relativa) della corrispondente classe. Essa può essere di tipo *discreto*, come nel presente esempio, oppure di tipo *continuo*. Un esempio di distribuzione continua è il rilevamento dell'altezza degli individui di un campione estratto da una popolazione; qualunque numero reale compreso tra un certo minimo e un certo massimo può essere la misura della statura di qualche individuo. Una distribuzione può essere rappresentata in varie forme. Come esemplificazione, in Figura C.27 sono riportate due comuni rappresentazioni; la prima, detta a forma di torta (*piechart*) è tale che l'area di ogni settore è proporzionale alla frequenza relativa. La seconda, detta diagramma a "canna d'organo", o istogramma (*barchart*); l'altezza dei rettangolini è proporzionale alla frequenza (assoluta, o relativa). Nel caso di una distribuzione discreta l'ampiezza della base del rettangolino non ha un particolare significato, e può ridursi ad un punto e quindi il rettangolino ridursi ad un segmento. Nel caso di una distribuzione continua i rettangolini sono affiancati, e la base rappresenta l'intervallo che definisce ogni classe (cfr. Figura C.28 per una esemplificazione). In pratica, per costruire un istogramma di una variabile X di tipo continuo, si procede nel seguente modo. Se $[a, b]$ è l'intervallo di interesse per la variabile X , si

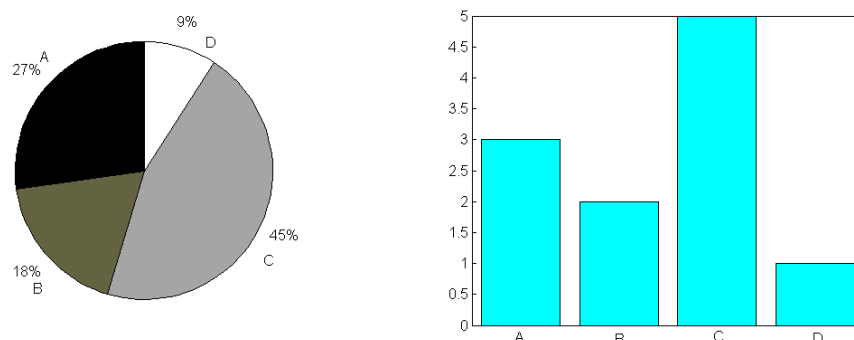


Figura C.27: Illustrazione dell'Esempio C.60.

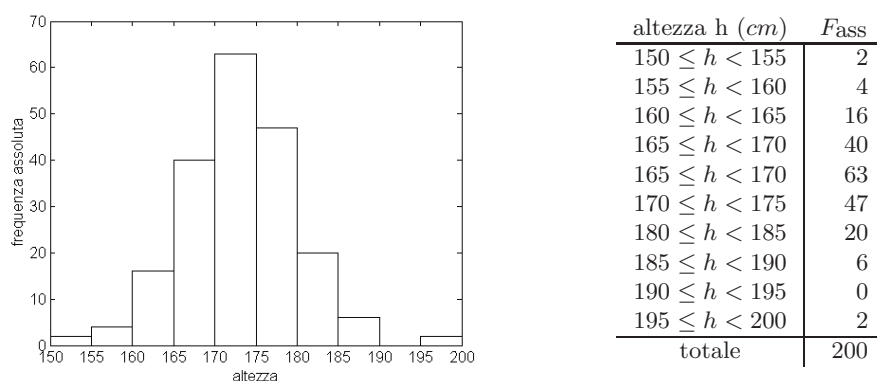


Figura C.28: Frequenza assoluta delle altezze su un campione di 200 individui.

suddivide $[a, b]$ in m intervalli di uguale ampiezza, mediante i punti $a_0 = a, a_1, a_2, \dots, a_m = b$. Si raggruppano quindi in classi la popolazione secondo l'intervallo in cui cadono i valori; sia n_1 la frequenza corrispondente all'intervallo $[a_0, a_1]$, n_2 la frequenza corrispondente all'intervallo $[a_1, a_2]$, eccetera. Si costruisce quindi l'istogramma considerando una funzione costante in ciascuno degli intervalli e tale che l'area¹² sottesa dal grafico in ciascuno di essi sia uguale alla corrispondente frequenza n_i . Sottolineiamo l'importanza, per ottenere degli istogrammi significativi, della scelta del numero di suddivisioni dell'intervallo $[a, b]$: un passo troppo grande rischia di far perdere le informazioni contenute nella tabella, mentre un passo troppo fine porta a un istogramma più preciso, ma talvolta troppo ricco di informazioni e quindi non immediatamente utilizzabile. Una rappresentazione alternativa a quella fornita dall'istogramma è quella che corrisponde al cosiddetto *poligono di frequenze* che consiste della spezzata ottenuta congiungendo i punti medi dei lati superiori dei rettangoli dell'istogramma. La nozione di istogramma può essere estesa facilmente al caso di distribuzioni bidimensionali. Come illustrazione, in Figura C.29 sono rappresentati due esempi di istogrammi, rispettivamente nel caso di una distribuzione discreta e continua. ■

¹²Nel caso considerato è equivalente considerare l'area oppure l'altezza dei rettangoli come proporzionali alle frequenze. Tuttavia, assumendo l'area come grandezza rappresentativa, i vari istogrammi che si ottengono prendendo intervalli di diverse ampiezze rimangono confrontabili fra loro, mentre, assumendo l'altezza, va persa la coerenza fra le varie rappresentazioni.

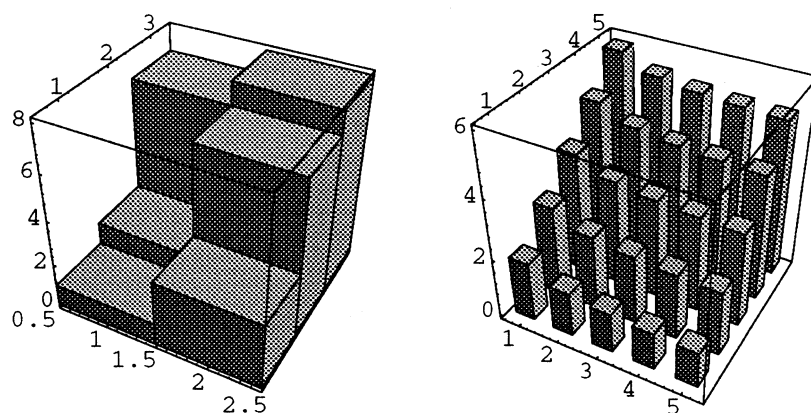
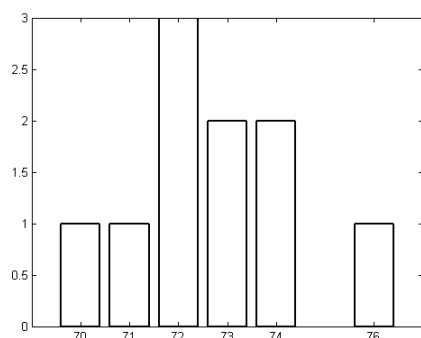


Figura C.29: Esempificazioni di istogrammi, rispettivamente continuo e discreto, di distribuzioni bidimensionali.



(i)	bt/min
1	73
2	72
3	73
4	74
5	76
6	70
7	71
8	72
9	72
10	74

Figura C.30: Istogramma corrispondente al numero di battiti cardiaci per minuto bt/min su 10 giorni.

Problema C.78 Il numero di battiti cardiaci per minuto registrati sull'arco di dieci giorni sono $\{73, 72, 73, 74, 76, 70, 71, 72, 72, 74\}$. Calcolare le stime campionarie.

SOLUZIONE. Il problema riassume le procedure utilizzate nella statistica descrittiva. Le frequenze assolute dei dati assegnati sono rappresentate sotto forma di istogramma in Figura C.30. Le principali stime campionarie sono date dai seguenti valori. Ricordiamo, in particolare, che dati n numeri, per il calcolo della *mediana* M si comincia con un ordinamento in senso crescente dei numeri: $x_1 \leq x_2 \leq \dots \leq x_n$; si ha allora

$$M = \begin{cases} x_{(n+1)/2} & \text{se } n \text{ è dispari} \\ \frac{1}{2}(x_{n/2} + x_{(n/2)+1}) & \text{se } n \text{ è pari} \end{cases}$$

Nelle applicazioni si preferisce utilizzare la mediana, anziché la media, nelle situazioni in cui non interessano tanto i valori numerici delle grandezze in esame, quanto piuttosto il loro ordinamento. Osserviamo anche che la mediana è meno sensibile della media alla presenza di singoli dati sensibilmente differenti dagli altri; tali dati, noti come *outliers*, possono essere dovuti ad errori strumentali o di trascrizione, e in questo caso può essere corretto tenerne in conto minore, oppure sono rappresentanti di situazioni

“patologiche”, e allora possono suggerire ulteriori indagini.

$$\text{media campionaria } \bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{10} x_i}{10} = 72.7$$

$$\text{varianza campionaria } s^2 = \frac{\sum_{i=1}^{10} x_i^2 - n\bar{x}^2}{n-1} = 2.9$$

$$\text{deviazione standard campionaria } s = \sqrt{2.9} = 1.7$$

$$\text{mediana campionaria } = \frac{72 + 73}{2} = 72.5$$

$$\text{range campionaria } = 76 - 70 = 6$$

$$\text{moda campionaria } = 72$$

$$\text{skewness campionaria } = E(X - \bar{x})^3 / s^3 = 0.298$$

$$\text{kurtosis campionaria } = E(X - \bar{x})^4 / s^4 = 2.218$$

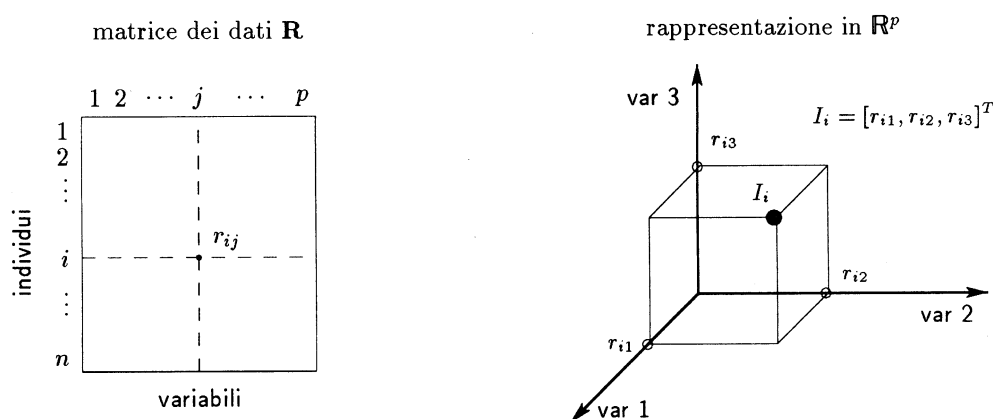


Figura C.31: Matrice dei dati \mathbf{R} e rappresentazione in \mathbb{R}^p .

Dati multivariati

Quando per ogni individuo di una popolazione si analizzano più variabili, i dati raccolti sono usualmente disposti in una matrice \mathbf{R} , con n righe e p colonne. Ogni colonna della matrice \mathbf{R} , detta *matrice dei dati*, rappresenta una determinata variabile (ad esempio, misure antropometriche, diagnosi, indicatori economici, variabili spettrometriche in chimica: NMR, IR, UV, INAA, XRF, MS, eccetera) e ogni riga rappresenta le misure (non necessariamente numeriche) di ciascun individuo rispetto alle singole variabili. Il generico elemento r_{ij} della matrice fornisce, quindi, per l'individuo corrispondente alla riga i -ma l'informazione rispetto alla variabile j -ma. Un individuo I_i , $i = 1, 2, \dots, n$, del campione può essere rappresentato in uno spazio euclideo a p dimensioni (confronta la Figura C.31 per una illustrazione nel caso $p = 3$). Accanto alla matrice dei dati \mathbf{R} , ha interesse la considerazione della matrice $\mathbf{G} = \mathbf{R}^T \mathbf{R}$, nota anche come *matrice di Gram*. L'interesse di tale matrice, che è una matrice quadrata $p \times p$, risiede nel fatto che se il suo determinante è diverso da zero, allora le colonne della matrice \mathbf{R}

costituiscono un insieme di vettori *linearmente indipendenti* nello spazio \mathbb{R}^n . Il determinante di \mathbf{G} rappresenta quindi una misura della indipendenza delle osservazioni eseguite. Ricordiamo che uno strumento alternativo, e più adeguato in generale, per misurare l'indipendenza dei dati è costituito dalla nozione di *decomposizione in valori singolari (SVD)* della matrice \mathbf{R} (si veda [42]).

Esempio C.61 Supponiamo che in un campione di 40 individui si voglia esaminare la distribuzione di tre situazioni patologiche diverse, indicate convenzionalmente con A, B, C , in relazione al sesso. La raccolta dei dati ha la seguente forma:

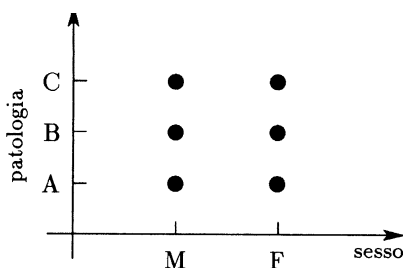
paziente		sesso		diagnosi
N1		M		A
N2		F		B
N3		F		A
...				
Ni		M		C
...				
N40		M		B

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} M & A \\ F & B \\ F & A \\ \dots & \dots \\ M & C \\ \dots & \dots \\ M & B \end{bmatrix}$$

ove N_i è un'etichetta che individua i vari componenti del campione e M, F , indica rispettivamente maschio, femmina. In questo caso la matrice dei dati \mathbf{R} è una matrice 40×2 , ossia una matrice rettangolare di 40 righe e di 2 colonne.

Il problema posto riguarda l'analisi di come le tre differenti situazioni patologiche si distribuiscono rispetto al sesso, allo scopo di avere suggerimenti sull'esistenza di possibili correlazioni.

Osserviamo che ogni individuo N_i del campione, individuato dalla riga i -ma della matrice \mathbf{R} , può essere pensato come un punto nello spazio euclideo \mathbb{R}^2 , nel quale in ascissa si ha la variabile *sesso*, con i valori discreti $\{M, F\}$, e in ordinata il tipo di patologia, con i valori discreti $\{A, B, C\}$, come rappresentato schematicamente nella seguente figura.



Il problema dell'analisi descrittiva consiste ora *nel ricavare dalla matrice \mathbf{R} il maggior numero di informazioni, nella maniera più sintetica possibile*. Nel caso dell'esempio che stiamo considerando, dal momento che gli individui del campione si dispongono nel piano \mathbb{R}^2 in uno dei sei raggruppamenti $\{MA, MB, MC, FA, FB, FC\}$, il problema si riduce in sostanza a calcolare il numero, ossia la frequenza, dei componenti in ciascuno dei sei gruppi. I risultati possono essere rappresentati in una tabella incrociata, chiamata anche *two-way distribution table*, o anche *tabella di contingenza* (contingency table). Supponiamo, ad esempio che nel campione considerato vi siano 17 maschi, dei quali 5 con la patologia A, 5 con B, 7 con C, e 23 femmine, delle quali 8 con A, 7 con B, 8 con C. Si ottiene allora la Tabella C.10. La tabella mette in immediata evidenza, ad esempio, il fatto che la percentuale dei maschi con la patologia C (41.1%) è sensibilmente maggiore della percentuale delle femmine con la stessa patologia (34.7%). ■

<i>sezzo</i>	<i>diagnosi</i>			distribuzione
	A	B	C	del sesso
M	5	5	7	17
	0.125	0.125	0.175	0.425
	12.5%	12.5%	17.5%	42.5%
	$\frac{5}{17} = 0.294$	$\frac{5}{17} = 0.294$	$\frac{7}{17} = 0.411$	
F	8	7	8	23
	0.200	0.175	0.200	0.575
	20.0%	17.5%	20.0%	57.5%
	$\frac{8}{23} = 0.347$	$\frac{7}{23} = 0.304$	$\frac{8}{23} = 0.347$	
distribuzione	13	12	15	40
della	0.325	0.300	0.375	
<i>diagnosi</i>	32.5%	30.0%	37.5%	

Tabella C.10: Tabella di contingenza per i dati dell'Esempio C.61. I dati in ogni cella forniscono rispettivamente la frequenza assoluta, la frequenza relativa e la frequenza percentuale su tutto il campione, e la frequenza relativa della variabile diagnosi entro i maschi e rispettivamente entro le femmine.

L'esempio considerato ha avuto il solo scopo di introdurre il problema della descrizione statistica dei dati multivariati. Nelle applicazioni concrete la dimensione dei campioni e il numero delle variabili sono in generale elevati, e inoltre le variabili possono essere di tipo continuo. La loro analisi richiede quindi delle tecniche, sia di rappresentazione che di sintesi, adeguate. Tra queste segnaliamo in particolare la tecnica della *cluster analysis*, per la quale si veda [42], e la tecnica dell'analisi delle componenti principali (*principal component analysis*). Abbiamo visto che ogni individuo di un campione assegnato può essere rappresentato come un punto nello spazio \mathbb{R}^p , le cui coordinate X_1, X_2, \dots, X_p corrispondono ai valori delle p variabili che caratterizzano l'individuo. In maniera schematica, la tecnica delle componenti principali consiste nella ricerca di un nuovo sistema di riferimento ortogonale, Y_1, Y_2, \dots, Y_p , con $Y_i = a_{i1}X_1 + a_{i2}X_2 + \dots + a_{ip}X_p$, in modo che la *varianza nelle successive variabili* Y_1, Y_2, \dots, Y_p sia massima (cfr. Figura C.32). Le Y_i ottenute in tale modo sono chiamate le *componenti principali*.

L'utilità dell'analisi delle componenti principali sta, intuitivamente, nel fatto che, avendo individuato le direzioni di massima varianza, l'informazione contenuta nella matrice originaria dei dati può essere *condensata* più opportunamente mediante la rappresentazione nello spazio euclideo \mathbb{R}^r (con $r < p$) individuato dalle prime r variabili Y_1, Y_2, \dots, Y_r . Le coordinate $y_{si}, i = 1, 2, \dots, r$ sono chiamate le r coordinate principali (*principal component scores*) dell'individuo s -mo. In sintesi, si può dire che mediante la tecnica delle componenti principali è possibile “esplorare” un insieme di dati a grandi dimensioni mediante una rappresentazione in un spazio

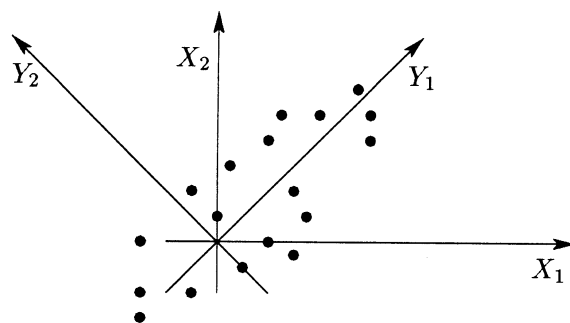


Figura C.32: Illustrazione della tecnica delle componenti principali.

a un numero più piccolo di dimensioni. In particolare, per $r = 2$ si possono ottenere delle rappresentazioni bidimensionali significative dei dati di partenza.

Si può dimostrare che la direzione del vettore Y_1 è data dalla direzione dell'autovettore corrispondente all'autovalore di modulo massimo della matrice \mathbf{V} di varianza-covarianza relativa ai dati \mathbf{R} . Analogamente, Y_2 ha la direzione dell'autovettore corrispondente al secondo autovalore di modulo massimo, e così via.

In sostanza, quindi, l'implementazione della tecnica delle componenti principali equivale al calcolo degli autovalori e autovettori della matrice simmetrica \mathbf{V} .

I problemi analizzati nel seguito hanno l'obiettivo di approfondire su situazioni semplici le nozioni di stima dei parametri e degli intervalli di confidenza. Essi sono quindi propedeutici all'utilizzo di packages specializzati, quali ad esempio MINITAB, SPSS, SAS, SIR, MATHEMATICA, MATLAB, eccetera, decisamente più opportuni per il trattamento di quantità elevate di dati.

Problema C.79 Supponiamo che la variabile aleatoria X corrisponda al tempo di risposta ad un particolare stimolo. Si vuole ottenere un intervallo di confidenza al 95% della media μ , sapendo che X è distribuita normalmente e che su un campione di $n = 25$ individui si è ottenuta una media campionaria $\bar{x} = 3.35$ e una varianza campionaria $s = 0.05$.

SOLUZIONE. La dimensione del campione $n = 25$ non è sufficientemente elevata per poter utilizzare la distribuzione normale. Facendo quindi uso della distribuzione t di Student, dalla Tabella C.8 si calcola il valore $t_{n-1, \alpha/2}$, con $\alpha = 0.05$; si ottiene $t_{24, \alpha/2} = 2.064$. Pertanto l'intervallo di confidenza richiesto è dato da

$$\left[\bar{x} - 2.064 \frac{0.05}{\sqrt{n}}, \bar{x} + 2.064 \frac{0.05}{\sqrt{n}} \right] \Rightarrow [3.35 - 0.02064, 3.35 + 0.02064] \Rightarrow [3.329, 3.371]$$

In modo analogo, si trova che l'intervallo di confidenza al 99% è dato da

$$\left[\bar{x} - 2.797 \frac{0.05}{\sqrt{n}}, \bar{x} + 2.797 \frac{0.05}{\sqrt{n}} \right] \Rightarrow [3.35 - 0.02797, 3.35 + 0.02797] \Rightarrow [3.322, 3.378]$$

Problema C.80 Supponiamo che in un laboratorio di chimica la costante di velocità di una particolare reazione sia stata determinata con tre procedure diverse, ottenendo i tre valori $(3.2 \pm 0.6) \times 10^6 \text{ sec}^{-1}$, $(2.6 \pm 1.0) \times 10^6 \text{ sec}^{-1}$, $(3.7 \pm 1.2) \times 10^6 \text{ sec}^{-1}$. Indicare una procedura per ottenere da tali valori una stima ottimale della costante e il corrispondente errore.

SOLUZIONE. Il problema assegnato esemplifica una situazione che si presenta ogniqualevolta di una quantità si conoscono misurazioni di diversa affidabilità. In tale caso, per stimare la quantità è opportuno utilizzare una *media pesata* della forma

$$\bar{x}_w = \frac{\sum w(x_i)x_i}{\sum w(x_i)} \quad (\text{C.99})$$

ove $w(x_i)$ è il *fattore peso*, scelto in modo che i valori più affidabili abbiano un peso maggiore. Osserviamo che il valore \bar{x}_w fornito dalla (C.99) è il valore tale che

$$w_1(\bar{x}_w - x_1)^2 + w_2(\bar{x}_w - x_2)^2 + \cdots + w_n(\bar{x}_w - x_n)^2 \leq w_1(x - x_1)^2 + w_2(x - x_2)^2 + \cdots + w_n(x - x_n)^2$$

per ogni $x \in \mathbb{R}$. La scelta ottimale corrisponde ad assumere $w(x_i) = 1/\sigma_{x_i}^2$, ove $\sigma_{x_i}^2$ è la varianza di x_i . Si può inoltre mostrare che l'errore della media pesata è dato da

$$\frac{1}{\sigma_{\bar{x}_w}^2} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{\sigma_{x_i}^2}$$

Nel caso del problema proposto si ha allora

$$\bar{x}_w = \frac{\frac{3.2 \cdot 10^6}{(0.6)^2 \cdot 10^{12}} + \frac{2.6 \cdot 10^6}{(1.0)^2 \cdot 10^{12}} + \frac{3.7 \cdot 10^6}{(1.2)^2 \cdot 10^{12}}}{\frac{1}{(0.6)^2 \cdot 10^{12}} + \frac{1}{(1.0)^2 \cdot 10^{12}} + \frac{1}{(1.2)^2 \cdot 10^{12}}} = 3.1435 \cdot 10^6 \text{sec}^{-1}$$

e $\sigma_{\bar{x}_w} = 0.47287 \cdot 10^6$. La stima ottimale richiesta è pertanto $(3.14 \pm 0.47) \times 10^6 \text{ sec}^{-1}$.

Problema C.81 Supponiamo che per un campione di 100 pazienti estratti da una popolazione di N pazienti ($N \gg 100$) l'analisi del sangue abbia mostrato un contenuto medio di calcio $m = 120$ mg con una deviazione standard $s = 10$ mg. Supponendo che la distribuzione del contenuto di calcio sia normale, calcolare l'intervallo al rischio del 5% per un paziente del campione e l'intervallo di confidenza al 95% per il valore medio del calcio per l'insieme dei pazienti.

SOLUZIONE. Indichiamo con X la variabile aleatoria che rappresenta il contenuto di calcio per un paziente. Per ipotesi X segue una distribuzione normale. Trattandosi di un campione sufficientemente numeroso ($n = 100$), si può supporre che $\mu = m$ e $\sigma = s$, per cui si ha

$$P(120 - (1.96 \times 10)) \leq X \leq 120 + (1.96 \times 10) = 1 - 0.05 = 0.95$$

e quindi la probabilità che un paziente del campione abbia un contenuto di calcio nell'intervallo [100.4 mg, 139.6 mg] è 0.95.

In modo analogo, l'intervallo di confidenza al 95% per il valore medio è dato da

$$m - z_\alpha \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq m + z_\alpha \frac{s}{\sqrt{n}}$$

con $m = 120$ mg, $s = 10$ mg, $z_\alpha = 1.96$, ossia $[118.04 \text{ mg} \leq \mu \leq 121.96 \text{ mg}]$.

Problema C.82 Sia D la variabile aleatoria corrispondente al diametro di una popolazione di batteri. Supponiamo che $D \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$, con $\mu = 1$ micron e $\sigma^2 = 0.25$ micron². Calcolare la probabilità che un batterio abbia un diametro tra 0.75 e 1.25. Calcolare inoltre la probabilità che la media campionaria misurata su 36 batteri sia tra 0.75 e 1.25.

SOLUZIONE. Avendo supposto che la variabile D sia distribuita normalmente, si ha

$$\begin{aligned} P(\text{diametro tra } 0.75 \text{ e } 1.25) &= P(0.75 \leq D \leq 1.25) \\ &= \Phi\left(\frac{1.25 - \mu}{\sigma}\right) - \Phi\left(\frac{0.75 - \mu}{\sigma}\right) = \Phi(0.5) - \Phi(-0.5) = 0.383 \end{aligned}$$

La media campionaria \bar{D} è distribuita normalmente con media $\mu_{\bar{D}} = 1$ e varianza $\sigma_{\bar{D}}^2 = \frac{0.25}{36}$. Pertanto

$$\begin{aligned} P(\text{media campionaria tra } 0.75 \text{ e } 1.25) &= P(0.75 \leq \bar{D} \leq 1.25) \\ &= \Phi\left(\frac{1.25 - \mu_{\bar{D}}}{\sigma_{\bar{D}}}\right) - \Phi\left(\frac{0.75 - \mu_{\bar{D}}}{\sigma_{\bar{D}}}\right) = \Phi(3) - \Phi(-3) = 0.997 \end{aligned}$$

Osserviamo che benché solo il 38.3% dei batteri abbia un diametro nell'intervallo $[0.75, 1.25]$, per il 99.72% dei campioni di dimensione 36 la media campionaria è compresa nello stesso intervallo.

Problema C.83 Supponiamo di conoscere che la deviazione standard relativa ad una misurazione sia data da $\sigma = 0.05$. Calcolare la dimensione del campione per avere una confidenza (a) al 95% e (b) al 99% che l'errore nello stimare la misura media non superi 0.01.

SOLUZIONE. I limiti di confidenza al 95% sono $\bar{X} \pm 1.96\sigma/\sqrt{n}$. Tenendo conto che $\sigma = 0.05$, si deve cercare n tale che $(1.96)(0.05)/\sqrt{n} \leq 0.01$, ossia $\sqrt{n} \geq (1.96)(0.05)/0.01 = 9.8$. Si ottiene quindi $n \geq 97$ e si può essere fiduciosi al 95% che l'errore della stima sarà minore di 0.01 se n è maggiore o uguale a 97.

In maniera analoga, i limiti di confidenza al 99% sono $\bar{X} \pm 2.58\sigma/\sqrt{n}$ e quindi per essere fiduciosi al 99%, n deve essere maggiore o uguale a 167.

C.5.3 Analisi della varianza

La tecnica è illustrata mediante alcuni esempi.

Esempio C.62 Nella Tabella C.11 è rappresentata la percentuale di un componente X in cinque composti chimici, come risulta da quattro analisi chimiche effettuate su ogni composto. Si tratta di

composto	analisi chimica			
	1	2	3	4
A	17.4	17.9	18.1	17.7
B	18.5	18.4	17.9	18.2
C	17.5	17.6	17.5	17.1
D	17.2	17.0	17.4	17.7
E	17.8	18.0	18.3	17.7

Tabella C.11: Percentuali di un componente X in differenti composti chimici.

vedere se i cinque composti chimici differiscono tra loro significativamente rispetto al loro contenuto percentuale di X , tenendo conto degli errori legati all'analisi chimica.

La situazione precedente è un esempio illustrativo di un problema di *analisi della varianza*. Più generale, tali problemi sono caratterizzati da un insieme di osservazioni classificate secondo vari fattori. Il problema è quello di trovare quale dei fattori è associato significativamente con le variazioni nelle osservazioni. Il campo, noto come programmazione degli esperimenti (*design of experiments*), tratta i

problemi di assegnazione delle combinazioni più opportune dei fattori rispetto ai quali le osservazioni dovrebbero essere fatte, in particolare quando il numero delle osservazioni deve essere tenuto il più basso possibile. Nella Figura C.33 è rappresentata una situazione generale di analisi di varianza, con n prove successive (analisi nell'esempio) e m classi (prodotti). Si assume che le prove in ciascuna classe

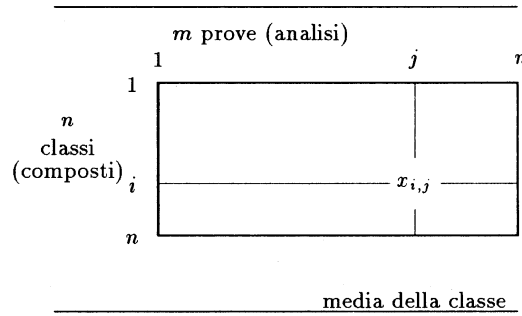


Figura C.33: Modello per l'analisi della varianza.

rappresentino un campione di dimensione n estratto da una popolazione distribuita normalmente con media $\mu + \delta_i$ e varianza σ^2 . Il valore μ è la media su tutta la popolazione dalla quale sono estratti i prodotti e δ_i corrispondono alle variazioni tra i vari prodotti. Si vuole quindi esaminare quanto è significativo supporre $\delta_i = 0$, per ogni $i = 1, 2, \dots, m$.

Per rispondere alla questione si utilizza il fatto che il rapporto tra la “variabilità tra i campioni” e la “variabilità entro i campioni” è distribuita secondo la distribuzione F_{ν_1, ν_2} , ove $\nu_1 = m - 1$ e $\nu_2 = m(n - 1)$. Rinviano a [42] per le giustificazioni, si trovano per l'esempio che stiamo considerando i seguenti risultati

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} 17.4 & 17.9 & 18.1 & 17.7 \\ 18.5 & 18.4 & 17.9 & 18.2 \\ 17.5 & 17.6 & 17.5 & 17.1 \\ 17.2 & 17.0 & 17.4 & 17.7 \\ 17.8 & 18.0 & 18.3 & 17.7 \end{bmatrix} \Rightarrow \begin{bmatrix} \bar{x}_1 = 17.78 \\ \bar{x}_2 = 18.25 \\ \bar{x}_3 = 17.42 \\ \bar{x}_4 = 17.32 \\ \bar{x}_5 = 17.95 \end{bmatrix}$$

$$SS_{\text{total}} = \sum_{i,j} (x_{i,j})^2 - \frac{\left(\sum_{i,j} x_{i,j}\right)^2}{m \times n} = 3.409$$

$$SS_{\text{factor}} = \frac{\sum_{i=1}^m T_i^2}{n} - \frac{\left(\sum_{i,j} x_{i,j}\right)^2}{m \times n} = 2.307, \text{ ove } T_i = \sum_j x_{i,j}, \quad i = 1, 2, \dots, m$$

$$SS_{\text{error}} = SS_{\text{total}} - SS_{\text{factor}} = 1.1025$$

$$MS_{\text{factor}} = \frac{SS_{\text{factor}}}{m - 1} = 0.5768$$

$$MS_{\text{error}} = \frac{SS_{\text{error}}}{m(n - 1)} = 0.0735$$

Dalla tavola relativa alla distribuzione $F_{4,15}$ si ricava che $P(F_{4,15} > F_{4,15,0.01}) = 0.01$ per $F_{4,15,0.01} = 4.89$.

Poiché dai risultati precedenti si ha $F = MS_{\text{factor}}/MS_{\text{error}} = 0.5768/0.0737 \approx 7.82$, ossia un valore superiore al valore $F_{4,15,0.01}$, si può concludere che con 99% di confidenza le medie non sono tutte le stesse.

Osserviamo che $P(F_{4,15} > F_{4,15,0.005}) = 0.005$ per $F_{4,15,0.005} = 5.802$ pure inferiore al valore calcolato. I prodotti non sono, con grande attendibilità, di qualità uniforme.

Esempio C.63 Nella Tabella C.12 sono contenute le osservazioni relative a tre differenti trattamenti dell'acne.

Partecipano alla sperimentazione 35 pazienti, suddivisi a caso in tre gruppi di dimensione rispettivamente 10, 12 e 13. Al primo gruppo è assegnato il trattamento **I**, al secondo il trattamento **II** e al terzo il trattamento **III**. Alla fine di 16 settimane viene osservato il miglioramento percentuale nel numero delle lesioni dovute all'acne. I tre sottogruppi sono visti come campioni aleatori indipendenti

I	40.6	49.4	50.1	49.8	50.6	50.8	47.1	52.5	49.0	46.7			
II	68.0	67.0	70.1	64.5	68.0	68.3	71.9	71.5	69.9	68.9	67.8	68.9	
III	67.5	62.5	64.2	62.5	63.9	64.8	62.3	61.4	67.4	65.4	63.2	61.2	60.5

Tabella C.12: Miglioramento percentuale nelle lesioni dovute all'acne a seguito di tre differenti trattamenti.

di dimensione rispettivamente $n_1 = 10$, $n_2 = 12$ e $n_3 = 13$ estratti dalle popolazioni di tutti i pazienti che ricevono i trattamenti **I**, **II** e **III**.

Si vuole vedere se sulla base dei campioni considerati è possibile dedurre che le medie μ_1 , μ_2 e μ_3 delle tre popolazioni sono coincidenti.

In termini formali, si vuole testare l'ipotesi *nulla* che i trattamenti hanno lo stesso effetto medio:

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 \quad (\text{nessuna differenza nella risposta media})$$

$$H_1 : \mu_i \neq \mu_j \text{ per una coppia di indici } i, j \quad (\text{almeno un trattamento differisce dagli altri})$$

La situazione è analoga a quella considerata nell'esempio precedente; ne differisce per il fatto che i tre gruppi non hanno la stessa dimensione.

Le varianti da apportare alla procedura per ottenere il rapporto tra la variabilità tra i campioni e quella entro i campioni sono indicate nei passaggi seguenti, nei quali si è posto $N = \sum_{i=1}^3 n_i =$

$$10 + 12 + 13 = 35.$$

$$T_1 = \sum_{j=1}^{10} x_{1j} = \text{somma delle risposte al trattamento I} = 48.6 + 49.4 + \dots + 46.7 = 494.6$$

$$T_2 = \sum_{j=1}^{12} x_{2j} = \text{somma delle risposte al trattamento II} = 68.6 + 67.0 + \dots + 68.9 = 824.8$$

$$T_3 = \sum_{j=1}^{13} x_{3j} = \text{somma delle risposte al trattamento III} = 67.5 + 62.5 + \dots + 60.5 = 826.8$$

$$\bar{x}_1 = \frac{T_1}{n_1} = \text{media campionaria delle risposte al trattamento I} = \frac{494.6}{10} = 49.46$$

$$\bar{x}_2 = \frac{T_2}{n_2} = \text{media campionaria delle risposte al trattamento II} = \frac{824.8}{12} = 68.63$$

$$\bar{x}_3 = \frac{T_3}{n_3} = \text{media campionaria delle risposte al trattamento III} = \frac{826.8}{13} = 63.60$$

$$T = \sum_{i=1}^3 T_i = \text{totale di tutte le risposte} = 494.6 + 824.8 + 826.8 = 2146.2$$

$$\bar{x} = \frac{T}{N} = \text{media campionaria di tutte le risposte} = \frac{2146.2}{35} = 61.32$$

$$\sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^{n_j} x_{ij}^2 = 133\,868.94$$

$$SS_{\text{total}} = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=i}^{n_j} x_{ij}^2 - \frac{T^2}{N} = 2263.96$$

$$SS_{\text{factor}} = \sum_{i=1}^3 \frac{T_i^2}{n_i} - \frac{T^2}{N} = 2133.66$$

$$SS_{\text{error}} = SS_{\text{total}} - SS_{\text{factor}} = 2263.96 - 2133.66 = 130.30$$

$$MS_{\text{factor}} = \frac{SS_{\text{factor}}}{3-1} = \frac{2133.66}{2} = 1066.83$$

$$MS_{\text{error}} = \frac{SS_{\text{error}}}{N-3} = \frac{130.30}{32} = 4.07$$

Il valore osservato della F è allora dato da

$$F = \frac{MS_{\text{factor}}}{MS_{\text{error}}} = \frac{1066.83}{4.07} = 262.12$$

Dalla tavola relativa alla distribuzione $F_{2,32}$ si ricava che $P(F_{2,32} > F_{4,15,0.01}) = 0.01$ per $F_{2,32,0.01} \approx 99.47$. Si può pertanto concludere che con 99% di confidenza le medie non sono tutte le stesse. Si ha quindi evidenza statistica che i tre trattamenti differiscono per il loro effetto medio. ■

C.5.4 Regressione e correlazione

In un problema di *regressione* si presuppone che i valori di una variabile aleatoria Y (la *variabile dipendente*, o risposta) siano influenzati dai valori assunti da un'altra variabile X (*variabile indipendente*, o predittore, o anche regressore), e si vuole ottenere un'equazione tra X e Y sulla base della conoscenza di coppie di valori delle variabili X e Y .

Come semplice illustrazione, consideriamo come variabile indipendente la profondità X dell'acqua marina e come variabile dipendente la temperatura Y dell'acqua. Osserviamo che se la profondità è fissata ad un valore x , il calcolo della temperatura può dipendere da fattori random; in altre parole, successive valutazioni sperimentali della temperatura a quella profondità possono fornire valori diversi tra loro. Per questa ragione, possiamo assumere che per un dato x la temperatura è una variabile aleatoria; più precisamente, si tratta di una variabile aleatoria condizionata: $Y | x$, ossia Y dato che $X = x$. Tale variabile aleatoria condizionata ha un valore medio che indicheremo con $\mu_{Y|x}$. Dal momento che si conosce sperimentalmente che la temperatura media dell'acqua del mare dipende dalla profondità dell'acqua, è ragionevole assumere che $\mu_{Y|x}$ sia una funzione di x . Il grafico corrispondente a tale funzione è chiamato la *curva di regressione di Y su X* . Quando, in particolare, il grafico di $\mu_{Y|x}$ è una retta, ossia

$$\mu_{Y|x} = \alpha + \beta x \quad (\text{C.100})$$

con α e β numeri reali, si dice che la regressione di Y su X è *lineare*.

Il contesto teorico, basato sul calcolo della probabilità, delle curve di regressione è stato esaminato nella precedente capitolo. Ricordiamo, in particolare, che nel caso in cui la probabilità congiunta di X e Y ha una distribuzione normale, la regressione di Y su X , e analogamente quella di X su Y , è lineare.

Dal punto di vista statistico, il problema è quello di approssimare la funzione incognita $\mu_{Y|x}$ a partire dai dati ottenuti “sperimentalmente” per determinati valori x_1, x_2, \dots, x_n della variabile indipendente X . Un primo passo nella risoluzione di tale problema consiste nella scelta della forma della funzione da utilizzare per l'approssimazione. Essa può essere un polinomio algebrico di un determinato grado, oppure un polinomio trigonometrico, oppure una funzione esponenziale, eccetera. L'analisi del grafico relativo ai punti sperimentali, unita a possibili altre conoscenze sul fenomeno che si sta studiando, può dare utili suggerimenti per una scelta conveniente del tipo di approssimazione. Come semplice illustrazione, consideriamo il caso in cui sia stata scelta come funzione approssimante una retta.

Retta di regressione

Sulla base dei dati sperimentali si suppone che $\mu_{Y|x} = \alpha + \beta x$, ove α e β sono parametri da stimare. Sottolineiamo che l'aver fissato il tipo di approssimazione ha ridotto le incognite da determinare a due soli valori. Si tratta ora di trovare delle approssimazioni dei due parametri in modo che la retta si “adatti” il meglio possibile ai dati sperimentali. Tale tipo di operazione è chiamata operazione di *fitting*. Rinviamo a [42] (cfr., in particolare, Capitolo 4) per una panoramica delle differenti tecniche di fitting, introduciamo attraverso un esempio il *metodo dei minimi quadrati*, illustrato nel caso generale in Figura C.34.

Esempio C.64 Supponiamo che in un gruppo di 5 adulti, la somministrazione di dosi diverse di un determinato farmaco abbia comportato le seguenti diminuzioni della pressione diastolica

dose (in <i>mg</i>)	diminuzione della pressione in <i>mm Hg</i>
7	10
12	18
15	20
20	25
22	25

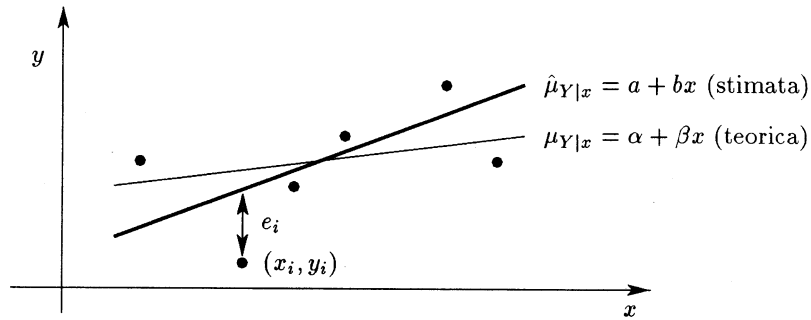


Figura C.34: Linea teorica di regressione e linea stimata, ottenuta minimizzando la somma dei quadrati dei residui $\sum_{i=1}^n [y_i - (a + bx_i)]^2$.

Indicata con X la variabile aleatoria corrispondente alla dose e con Y la variabile corrispondente alla diminuzione della pressione, i dati sperimentali sono rappresentati in Figura C.35, dalla quale si vede che, almeno nell'intervallo dei dati osservati, la forma della curva di regressione è, con buona approssimazione, di tipo lineare. Indichiamo con

$$\hat{\mu}_{Y|x} = a + bx \quad (\text{C.101})$$

una approssimazione della retta di regressione teorica. Nel *metodo dei minimi quadrati* i valori di a e di b sono scelti in modo da minimizzare la somma dei quadrati delle differenze tra i valori sperimentali e i valori forniti dalla retta di regressione approssimata. Più precisamente, posto $e_i = y_i - (a + bx_i)$, per $i = 1, 2, \dots, n$ ($n = 5$ nel nostro caso), si risolve il seguente problema di minimo

$$\min_{a,b} \sum_{i=1}^n e_i^2$$

che è equivalente alla risoluzione del seguente sistema lineare, detto sistema delle *equazioni normali*, nelle due incognite a e b

$$\begin{cases} na + b \sum_{i=1}^n x_i = \sum_{i=1}^n y_i \\ a \sum_{i=1}^n x_i + b \sum_{i=1}^n x_i^2 = \sum_{i=1}^n x_i y_i \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} b = \frac{n \sum_{i=1}^n x_i y_i - \sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_i}{n \sum_{i=1}^n x_i^2 - \left[\sum_{i=1}^n x_i \right]^2} \\ a = \bar{y} - b\bar{x} \end{cases}$$

ove \bar{x} e \bar{y} sono rispettivamente la media campionaria di X e di Y . Sostituendo i valori assegnati, si trova $b = 0.9973$ e $a = 4.4414$ e quindi la seguente stima campionaria della retta di regressione

$$y = \hat{\mu}_{Y|x} = 4.4414 + 0.9973 x$$

rappresentata in Figura C.35.

Come esempio di utilizzo pratico di tale retta, supponiamo di volere stimare la dose del farmaco per ottenere una diminuzione della pressione pari a 15 Hg. Tale stima può essere ottenuta dall'equazione della retta ponendo $y = 15$, e quindi $x = (y - a)/b = 10.58$.

Rileviamo, comunque, la necessità di una certa "cautela" nell'utilizzo della retta di regressione calcolata per descrivere il fenomeno in esame. Ad esempio, per una dose del farmaco nulla, ossia per

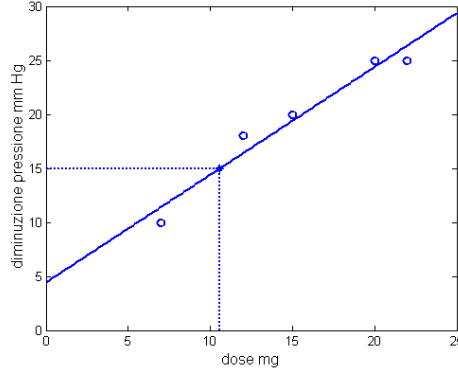


Figura C.35: Rappresentazione della retta di regressione per i dati dell'Esempio C.64.

$x = 0$, si avrebbe una diminuzione della pressione sensibilmente diversa dallo zero! In effetti, l'uso della retta stimata dovrebbe essere limitato all'intervallo individuato dai dati sperimentali. Inoltre, occorre determinare se, e in che misura, le due variabili aleatorie X e Y sono *correlate*, ossia se esiste una associazione lineare tra le due variabili. Come abbiamo visto nel paragrafo precedente, questa analisi è basata sul coefficiente di correlazione definito da $\rho = \text{cov}(X, Y) / \sqrt{(\text{var}(X) \text{var}(Y))}$. Tale parametro teorico può essere stimato dal seguente *coefficiente di correlazione campionario*

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (\text{C.102})$$

Nel caso che stiamo considerando si ha $r = 0.9762$. Tale risultato, *senza implicare necessariamente una dipendenza di tipo causale tra X e Y* , indica che le due variabili variano nello stesso senso e gli scarti dalla retta di regressione sono piccoli.

Se poniamo

$$S_{xy} = \sum (x - \bar{x})(y - \bar{y}), \quad S_{xx} = \sum (x - \bar{x})^2, \quad S_{yy} = \sum (y - \bar{y})^2$$

si ha il seguente legame tra la retta di regressione $y = a + bx$ e il coefficiente di correlazione campionario r

$$r = b \frac{\sqrt{S_{xx}}}{\sqrt{S_{yy}}}$$

dal quale si vede che il coefficiente angolare b e il coefficiente di correlazione hanno lo stesso segno. Osserviamo che S_{xy} è una misura della covarianza tra X e Y , S_{xx} della variabilità in X e S_{yy} della variabilità in Y . Se poniamo

$$SS_E = \sum_{i=1}^n e_i^2 = \sum_{i=1}^n [y_i - (a + bx_i)]^2$$

si può mostrare che

$$SS_E = S_{yy} - bS_{xy} \Rightarrow r^2 = 1 - \frac{SS_E}{S_{yy}} = \frac{S_{yy} - SS_E}{S_{yy}}$$

Dal momento che S_{yy} misura la variazione totale in Y e SS_E misura la variazione aleatoria di Y intorno alla retta di regressione, $S_{yy} - SS_E$ è una misura della variazione in Y che non è aleatoria. Allora $S_{yy} - SS_E$ è una misura della variabilità in Y che può essere attribuita alla associazione lineare con X .

La statistica r^2 è chiamata il *coefficiente di determinazione*. In termini pratici si ha

$$r^2 = \frac{\text{variazione in } Y \text{ dovuta alla linearità}}{\text{variazione totale in } Y}$$

Se si moltiplica r^2 per 100, si ottiene la percentuale della variazione in Y che può essere attribuita alla relazione lineare tra X e Y . Pertanto se r^2 è grande, si può concludere che vi è una “forte” associazione lineare tra X e Y .

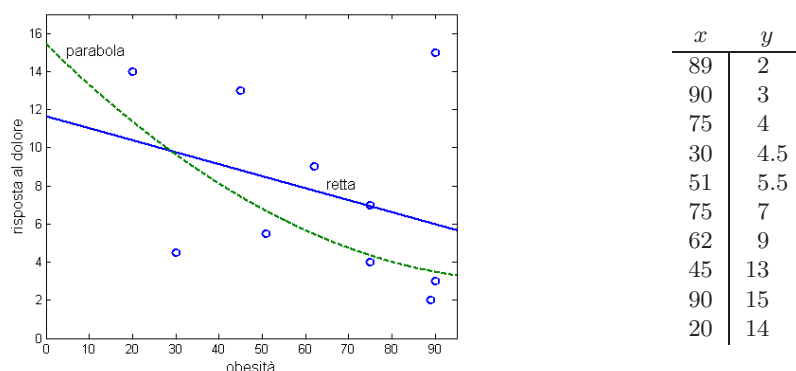


Figura C.36: Dati raccolti in una ricerca sulla correlazione tra obesità e risposta individuale al dolore. La variabile aleatoria X è una misura dell'obesità (percentuale sopra il peso ideale), e la variabile Y è una opportuna misura del riflesso alla sensazione dovuta a una puntura. Sono rappresentate la retta di regressione $y = a + bx$ e la parabola di regressione $y = a + bx + cx^2$.

In Figura C.36 sono rappresentati i risultati di una ricerca sulla correlazione tra l'obesità e la sensazione al dolore. Le stime campionarie forniscono i seguenti valori

$$\begin{aligned} \sum x &= 627; \sum y = 77; \sum xy = 4461.5 & r &= -0.33; r^2 = 0.1089 \\ \sum x^2 &= 45141; \sum y^2 = 799.5 & y &= 11.6418 - 0.0629x \end{aligned}$$

In questo caso il coefficiente di determinazione $r^2 = 0.1089$ dice che solo il 10.89% della variazione in Y è da attribuire alla associazione lineare con X . I dati raccolti non indicano quindi una tendenza per gli obesi ad avere una diminuzione della soglia di dolore.

È importante, comunque, osservare che quando la correlazione è piccola non è escluso che tra le variabili X e Y vi siano correlazioni di tipo non lineare. Per il calcolo del coefficiente di determinazione nel caso di curve di regressione non lineari si può utilizzare la seguente definizione

$$r^2 = \frac{\sum (y_{\text{stim}} - \bar{y})^2}{\sum (y - \bar{y})^2}$$

ove y_{stim} denota la stima del valore di y per un dato valore di x come viene ottenuta mediante la curva di regressione di y in x . Come esemplificazione, se scegliamo per i dati di Figura C.36 un modello quadratico, ossia si approssima la curva di regressione mediante la parabola $y = a + bx + cx^2$, si ottengono i valori

$$y = 15.449 - 0.223x + 0.001x^2, \quad r^2 = 0.13$$

e quindi, come è evidente dalla Figura C.36, anche nel modello quadratico solo il 13% della variazione in Y è attribuibile alla variazione quadratica con X .

Oltre al coefficiente di determinazione, per testare se un modello spiega significativamente la variabilità osservata in Y si può utilizzare una tecnica di *analisi della varianza*. Di seguito, come esemplificazione, è riportato il quadro di informazioni ottenute sul modello quadratico mediante MATHEMATICA¹³.

```

Estimate      SE 1      15.4491      10.2165
x      -0.2239      0.3946
x^2      0.0013      0.0033
RSquared -> 0.1327,      AdjustedRSquared -> -0.1150
EstimatedVariance -> 25.5967
ANOVATable ->
      DoF      SoS      MeanSS      FRatio
Model      2      27.42      13.71      0.535
Error      7      179.17      25.59
Total      9      206.6

```

La quantità `AdjustedRSquared` corrisponde al parametro $\bar{r}^2 = 1 - \left(\frac{n-1}{n-p}\right)(1 - r^2)$, ove n è la dimensione del campione e p il numero dei gradi di libertà. Tale parametro può essere utilizzato per confrontare tra loro modelli differenti. Le quantità `DoF` forniscono i gradi di libertà del modello (=3-1) e degli errori (=10-3). La quantità `FRatio` può essere utilizzata per testare l'ipotesi nulla $H_0 : c = 0$, ossia per testare la validità del modello di grado inferiore. Tenendo conto che per $\alpha = 0.01$, si ha $F_{2,7,0.01} = 9.55$, si ricava che non è possibile rifiutare al livello 1% l'ipotesi H_0 . In altre parole, non si traggono suggerimenti per ritenere più ragionevole il modello quadratico rispetto a quello lineare.

Come confronto di seguito è riportato il quadro riassuntivo relativo al modello lineare considerato in precedenza per studiare la dipendenza della diminuzione della pressione dal farmaco.

```

      Estimate      SE
1      4.4414      2.063
x      0.9972      0.1278
RSquared -> 0.9530,      AdjustedRSquared -> 0.9373
EstimatedVariance -> 2.3996,
ANOVATable ->
      DoF      SoS      MeanSS      FRatio
Model      1      146.001      146.001      60.84
Error      3      7.198      2.399
Total      4,      153.2

```

In questo caso, poiché $F_{1,3,0.01} = 34.12 < 60.84$, l'ipotesi nulla $H_0 : b = 0$ può essere rifiutata al livello 1%. Si può quindi concludere che, come già osservato, l'ipotesi di regressione lineare è valida. Sottolineiamo ancora che quando l'ipotesi nulla di non regressione lineare è rifiutata, si è concluso che una porzione significativa della variabilità in Y è "spiegata" dal modello lineare. Questo non significa che il modello lineare è necessariamente il modello migliore da usare; significa, comunque, che esso è almeno ragionevole.

Esempio C.65 Uno dei fattori che si ritiene responsabile dell'incidenza del cancro della pelle è la radiazione ultravioletta (UV) dovuta ai raggi del sole. È noto che la quantità di radiazioni UV che una persona riceve è una funzione dello spessore della banda di ozono, che a sua volta dipende dalla latitudine a cui si trova la persona. In Figura C.37 sono rappresentati i rilevamenti ottenuti a diverse

¹³Ricordiamo che MATHEMATICA è un sistema integrato di software simbolico e numerico prodotto dalla *Wolfram Research, Inc.* e disponibile per la maggior parte dei calcolatori.

latitudini negli Stati Uniti nel periodo dal 1969 al 1971. Con X viene indicata la latitudine nord in gradi e con Y la incidenza del melanoma rilevata su 100 000 individui.

Procedendo come nell'esempio precedente, si trova che il coefficiente di correlazione campionario tra X e Y è dato da $r = -0.8573$, che suggerisce una buona correlazione lineare con tendenza negativa (ossia, la incidenza del melanoma diminuisce all'aumentare della latitudine).

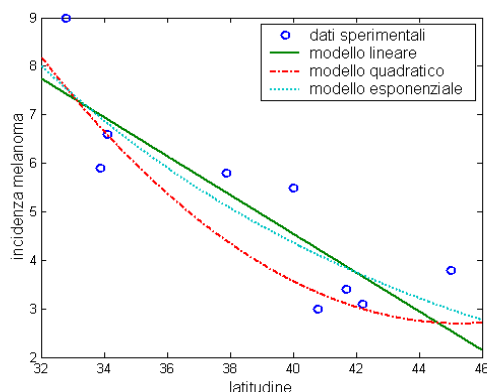
Minimizzando $S_1^2 = \sum_{i=1}^9 (y_i - (a + bx_i))^2$, si trovano i valori

$$a = 20.55, \quad b = -0.40 \Rightarrow y = 20.55 - 0.40x \quad (\text{modello lineare})$$

con $S_1 = 3.07$. Il modello è rappresentato in Figura C.37. In modo analogo, minimizzando $S_2^2 = \sum_{i=1}^9 (y_i - (a + bx_i + cx_i^2))^2$, si trovano i valori

$$a = 66.37, \quad b = -2.81 \quad c = 0.031 \Rightarrow y = 66.37 - 2.81x + 0.031x^2 \quad (\text{modello quadratico})$$

con $S_2 = 2.61$. L'errore del fitting è diminuito, ma è aumentato il numero dei parametri (ossia, dei gradi di libertà). Il coefficiente di determinazione r^2 vale nel caso lineare 0.73 e nel caso quadratico 0.78.



grado di latitudine nord	incidenza melanoma (per 100000)
32.8	9.0
33.9	5.9
34.1	6.6
37.9	5.8
40.0	5.5
40.8	3.0
41.7	3.4
42.2	3.1
45.0	3.8

Figura C.37: Incidenza del tumore della pelle (melanoma) rispetto ai gradi di latitudine nord. I dati sperimentali sono fittati da un modello lineare e da un modello esponenziale.

Per diminuire l'errore del fitting, senza necessariamente aumentare i gradi di libertà del modello, si possono utilizzare funzioni non lineari. Nell'esempio concreto, osservando l'andamento dei dati e tenendo conto che Y non può diventare negativa, un modello opportuno può essere il seguente modello *esponenziale*

$$y = \alpha e^{\beta x} \quad (\text{C.103})$$

dipendente dai due parametri α e β , da determinare in maniera che sia minima la somma degli errori $S_3 = \sum_{i=1}^9 (y_i - \alpha e^{\beta x_i})^2$. Con tale scelta, tuttavia, si perde, a causa della presenza del parametro β all'esponente, la *linearità* del modello. In altre parole, la determinazione dei parametri richiede la risoluzione di un sistema *non lineare*. Rinviamo a [42] per una trattazione di tali problemi, osserviamo che è possibile operare una trasformazione dei dati in modo da poter utilizzare ancora un modello lineare. In effetti, se consideriamo, anziché Y , la variabile $\log Y$, si possono approssimare, mediante i minimi quadrati, i dati $\log y$ con il modello lineare

$$z = \log y = \log \alpha + \beta x$$

In altre parole, si cercano i parametri α e β che minimizzano la somma $S_3^2 = \sum_{i=1}^9 (\log y_i - (\log \alpha + \beta x_i))^2$. Operando in tale modo, si trova il seguente modello

$$\log \alpha = 4.51, \quad \beta = -0.076 \Rightarrow y = \alpha e^{\beta x} = 91.24 e^{-0.076x}$$

rappresentato in Figura C.37, e per il quale si ha $S_3 = 2.73$ e $r^2 = 0.69$.

È da sottolineare, comunque, che la procedura ora utilizzata *non è*, in generale, coincidente con quella iniziale, consistente nel minimizzare la somma $S_4^2 = \sum_{i=1}^9 (y_i - \alpha e^{\beta x_i})^2$. In effetti, nella seconda procedura si ottengono i valori $\alpha = 109.28$ e $\beta = -0.080$ con $S_4 = 2.61$ e $r^2 = 0.77$.

Problema C.84 *Da uno studio sull'effetto della temperatura sulla produzione di un processo chimico sono ricavati i seguenti dati (in forma codificata)*

X	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
Y	1	5	4	7	10	8	9	13	14	13	18

Assumendo un modello lineare $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \epsilon$, determinare le stime nel senso dei minimi quadrati di β_0 e di β_1 . Costruire la tavola per l'analisi della varianza e testare l'ipotesi $H_0 : \beta_1 = 0$ al livello $\alpha = 0.05$. Determinare inoltre i limiti di confidenza ($\alpha = 0.05$) per β_1 e i limiti di confidenza ($\alpha = 0.05$) per il vero valore medio di Y quando $X = 3$.

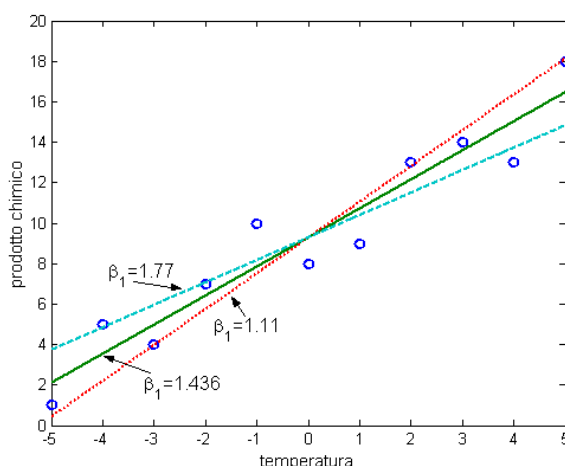


Figura C.38: Illustrazione del Problema C.84. La retta in solido rappresenta la retta di regressione calcolata, mentre le due rette tratteggiate corrispondono all'intervallo di confidenza al 95% del coefficiente β_1 .

SOLUZIONE. Per risolvere il problema utilizziamo MATHEMATICA che fornisce il seguente quadro di informazioni

	Estimate	SE	
1	9.272	0.463	
x	1.436	0.146	
RSquared -> 0.9144, AdjustedRSquared -> 0.9049			
EstimatedVariance -> 2.359,			
ANOVATable ->			
	DoF	SoS	MeanSS
Model	1	226.94	226.94
Error	9	21.236	2.35
Total	10	248.18	
			FRatio
			96.17

La retta di regressione stimata è pertanto $y = 9.277 + 1.436x$ e il coefficiente di determinazione $r^2 = 0.9144$ mostra una buona correlazione tra i dati (cfr. Figura C.38).

L'ipotesi $H_0 : \beta_1 = 0$ è testata con $\alpha = 0.05$ confrontando il valore critico $F_{1,9,0.05} = 5.12$ con il valore $F = 96.17$ fornito dalla tabella ANOVA; dal momento che 96.17 è maggiore di 5.12 l'ipotesi $\beta_1 = 0$ è rifiutata al livello 0.05.

Per costruire i limiti di confidenza per il parametro β_1 , si tiene conto che la deviazione standard stimata di b_1 è data da

$$\text{deviazione standard stimata di } b_1 = \frac{s}{(\sum (X_i - \bar{X})^2)^{1/2}}$$

ove s^2 è la stima campionaria della varianza σ^2 dei dati. Ricordiamo che la deviazione standard stimata di b_1 è l'errore standard di b_1 . Tale valore è indicato nella tabella fornita da MATHEMATICA nella colonna SE; si ha quindi $SE(b_1) = 0.146$. Se si assume che le variazioni intorno alla retta siano normali, ossia che $\epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$, allora si possono costruire i limiti di confidenza $100(1 - \alpha)\%$ per β_1 calcolando

$$b_1 \pm \frac{t_{n-2, \alpha/2} s}{(\sum (X_i - \bar{X})^2)^{1/2}}$$

Nel problema che stiamo considerando si ottiene allora come intervallo di confidenza al 95% l'intervallo $[0.39 \leq \beta_1 \leq 2.47]$. In Figura C.38 sono rappresentate le due rette di regressione corrispondenti.

In modo analogo, si può calcolare l'intervallo di confidenza a livello 95% del parametro β_0 . Dalla tabella fornita da MATHEMATICA si ottiene l'errore standard $SE(b_0) = 0.463$. Allora, l'intervallo di confidenza è dato da $b_0 \pm t_{9,0.05/2} SE(b_0)$, ossia $9.272 \pm 2.262 \times 0.463 \Rightarrow 9.272 \pm 1.0473$.

Per $X = 3$ il valore stimato dalla retta di regressione è dato da $\hat{Y}_0 = 9.272 + 1.436 \times 3 = 13.585$. Si può dimostrare (cfr. ad esempio Draper e Smith [51]) che l'errore standard stimato di Y_0 è dato da

$$\text{errore standard (e.d) stimato di } \hat{Y}_0 = s \left[\frac{1}{n} + \frac{(X_0 - \bar{X})^2}{\sum (X_i - \bar{X})^2} \right]^{1/2}$$

ove s è la deviazione standard stimata del modello lineare. Dalla tabella fornita da MATHEMATICA si ha $s = \sqrt{2.359}$. Pertanto

$$\text{errore standard (e.d) stimato di } \hat{Y}_0 \text{ per } (X_0 = 3) = \sqrt{2.359} \left[\frac{1}{11} + \frac{(3 - \bar{X})^2}{\sum (X_i - \bar{X})^2} \right]^{1/2} = 0.683$$

I limiti di confidenza cercati sono allora $\hat{Y}_0 \pm \text{s.e}(\hat{Y}_0) t_{9, \alpha/2}$, ossia, per $\alpha = 0.05$, $13.585 \pm 0.6383 \times 2.262$, da cui

$$12.14 \leq \text{vera media di } Y \text{ in } (X_0 = 3) \leq 15.03$$

C.5.5 Metodi bootstrap e jack-knife

Supponiamo che a partire da un campione aleatorio x_1, x_2, \dots, x_n , estratto dalla popolazione X che si vuole studiare, venga calcolata una stima $\hat{\theta}$ di una determinata caratteristica θ della popolazione (ad esempio, il valore medio o la varianza). Trattandosi di una stima, è importante per le applicazioni riuscire a valutare l'errore che si commette assumendo $\hat{\theta}$ come rappresentativo di θ .

Nei problemi che abbiamo esaminato nei paragrafi precedenti la valutazione dell'errore è stata possibile (in forma di errore standard, o di intervalli di confidenza) grazie all'assunzione di un particolare modello di probabilità per la popolazione X (distribuzione normale, t di

student, eccetera). In questi casi, essendo le quantità stimate parametri del corrispondente modello probabilistico, si parla anche di stime *parametriche* dell'errore.

In alternativa, le tecniche che forniscono stime dell'errore senza alcuna assunzione di particolari modelli per la X , ma solo sulla base di opportune “manipolazioni” dei dati disponibili, vengono chiamate *non parametriche* (*distribution-free*), o anche *metodi di ricampionamento*. Tra queste, recentemente, hanno assunto particolare interesse i cosiddetti metodi *bootstrap* e *jack-knife* (quest'ultimo, strettamente collegato anche all'idea di *cross-validation*). L'applicazione dei metodi di ricampionamento è basata più sulla quantità di calcoli che su sofisticate tecniche matematiche (che sono comunque necessarie per la loro giustificazione). Per questo motivo tali metodi possono essere considerati come esempi significativi di come l'avvento dei moderni calcolatori possa ispirare, e permettere, metodi statistici di tipo nuovo.

Nel seguito ci limiteremo a fornire le idee essenziali dei due metodi, incominciando dal metodo jack-knife.

Metodo jack-knife

Dato il campione aleatorio x_1, x_2, \dots, x_n , si costruiscono n distinti campioni, ognuno di dimensione $n - 1$, eliminando a turno un elemento del campione dato. Indicato allora con $\hat{\theta}_{(i)}$ il valore di $\hat{\theta}$ ottenuto in corrispondenza al campione i -mo (in altre parole, $\hat{\theta}_{(i)}$ è calcolato allo stesso modo di $\hat{\theta}$, ma omettendo nel calcolo l'elemento i -mo del campione), e con $\bar{\theta}$ la media degli n valori $\hat{\theta}_{(i)}$, si costruisce la seguente stima dell'errore standard di $\hat{\theta}$

$$\hat{\sigma}_J = \left\{ \left(\frac{n-1}{n} \right) \sum_{i=1}^n (\hat{\theta}_{(i)} - \bar{\theta})^2 \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (\text{C.104})$$

Lo stimatore $\tilde{\theta} = n\hat{\theta} - (n-1)\bar{\theta}$ è noto come lo *stimatore jack-knife*. Se $\hat{\theta}$ ha una distorsione (bias) di ordine $1/n$, allora la distorsione di $\tilde{\theta}$ è ridotta all'ordine $1/n^2$.

Esempio C.66 Come illustrazione, applichiamo la procedura jack-knife a un caso in cui $\hat{\theta}$ ha una forma algebrica semplice, fermo restando che l'interesse della procedura è in particolare per quei casi in cui *non* esistono forme algebriche semplici per $\hat{\theta}$ e $\hat{\sigma}_J$ è calcolato solo sulla base di algoritmi.

Più precisamente, consideriamo il problema della stima della media μ mediante la media campionaria \bar{x} . Come abbiamo visto, l'errore standard di \bar{x} è dato da s/\sqrt{n} , dove $s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$.

Mostreremo che in questo caso si ha pure $\hat{\sigma}_J = s/\sqrt{n}$.

Si ha, infatti

$$\hat{\mu} = \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \Rightarrow \sum_{i=1}^n x_i = n\bar{x}$$

Quando si omette x_j dal campione, si ottiene un nuovo campione di dimensione $n - 1$, per il quale si ha

$$\hat{\mu}_{(j)} = \bar{x}_{(j)} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1, i \neq j}^n x_i = \frac{n\bar{x} - x_j}{n-1}$$

e

$$\bar{\mu} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \hat{\mu}_{(j)} = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{j=1}^n n\bar{x} - \frac{1}{n(n-1)} \sum_{j=1}^n x_j = \left(\frac{n-1}{n-1} \right) \bar{x} = \bar{x}$$

Tenendo allora conto che

$$\bar{x}_{(j)} - \bar{x} = \frac{n\bar{x} - x_j}{n-1} - \bar{x} = \frac{n\bar{x} - x_j - n\bar{x} + \bar{x}}{n-1} = \frac{\bar{x} - x_j}{n-1}$$

si ricava

$$\hat{\sigma}_J^2 = \frac{n-1}{n} \sum_{j=1}^n (\bar{x}_{(j)} - \bar{x})^2 = \frac{n-1}{n} \sum_{j=1}^n \left(\frac{\bar{x} - x_j}{n-1} \right)^2 = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})^2 = \frac{s^2}{n}$$

ossia, come annunciato, $\hat{\sigma}_J = s/\sqrt{n}$. In maniera analoga, si può mostrare che se la varianza σ^2 di una popolazione è stimata dallo stimatore distorto $\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$, allora lo stimatore jack-knife derivato da $\hat{\sigma}^2$ è lo stimatore non distorto $\tilde{\sigma}^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$. ■

Metodo bootstrap

A differenza del metodo jack-knife, nel quale i sottocampioni vengono costruiti con una procedura di tipo deterministico, nel metodo bootstrap si utilizza una procedura *random*. Il nome “bootstrap” dato al metodo si riferisce al fatto che i successivi campionamenti sono ottenuti a partire *solo* dai dati iniziali. Limitandoci alla versione più semplice del metodo, si costruiscono k campioni di dimensione n per mezzo di un campionamento casuale *con reintroduzione* a partire dagli n valori disponibili. In altre parole, un campione bootstrap è costruito scegliendo successivamente, con uguale probabilità $1/n$, uno dei valori originali x_1, \dots, x_n fino ad ottenere n valori. Un campione bootstrap può quindi contenere dei valori x_i ripetuti ed altri mancanti. Se il risultato dell’applicazione dello stimatore di θ al campione bootstrap i -mo è indicato con $\hat{\theta}^{(i)}$ e la media dei k valori $\hat{\theta}^{(i)}$ è indicata con $\bar{\bar{\theta}}$, allora la stima bootstrap dell’errore standard di $\hat{\theta}$ è data da

$$\hat{\sigma}_B = \left\{ \frac{1}{k-1} \sum_{i=1}^k (\hat{\theta}^{(i)} - \bar{\bar{\theta}})^2 \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (\text{C.105})$$

Tale stima è significativa per k , numero dei campioni bootstrap, sufficientemente elevato. I valori utilizzati nelle applicazioni vanno da 100 a 1000, in dipendenza anche dalla complessità dello stimatore studiato; da qui l’opportunità di implementare l’algoritmo su un calcolatore adeguato.

Per una panoramica delle possibili applicazioni del metodo bootstrap rinviamo all’articolo introduttivo di B. Efron, R. Tibshirani: *Statistical Data Analysis in the Computer Age*, Science, Vol. 253 (1991).

Bibliografia

- [1] A.K. Abbas, A.H. Lichtmann, J.S. Pober. *Cellular and Molecular Immunology*. Saunders, 1991.
- [2] J.A. Adam, N. Bellomo. *A Survey of Models for Tumor-Immune System Dynamics*. Birkhäuser, Boston, 1997.
- [3] S. Aizicovici, N.H. Pavel. eds. *Differential equations and control theory*. Marcel Dekker, Inc. 2001.
- [4] H.R. Akçakaya, M.A. Burgman, L.R. Ginzburg. *Applied Population Ecology*. Sinauer Associates, 1999.
- [5] R.M. Alexander. *Animal Mechanics*. Blackwell Scientific Publications, 2nd ed. 1983.
- [6] R.G.D. Allen. *Mathematical Economics*. 2nd ed. Mcmillan, New York, 1965.
- [7] R. Aris. *Mathematical Modelling Techniques*. Pitman, 1978
- [8] P.W. Atkins. *Physical Chemistry*. Oxford University Press, 4th ed. 1990.
- [9] H.T. Banks. *Modeling and Control in Biomedical Sciences*. Lecture Notes in Biomathematics, Vol. 6. Springer, 1975.
- [10] A.D. Bates, A. Maxwell. *DNA Topology*. Oxford University Press, New York, NY, 1993.
- [11] R. Bellman. *Dynamic Programming*. Princeton University Press, 1957.
- [12] N. Bellomo, L. Preziosi. *Modelling, Mathematical Methods and Scientific Computation*. CRC Press, 1995.
- [13] E.A. Bender. *An Introduction to Mathematical Modeling*. Wiley, 1978.
- [14] C. Branden, J. Tooze. *Introduction to Protein Structure*. 2nd ed. Garland Publishing Inc. New York, NY, 1999.
- [15] M. Braun. *Differential Equations and their Applications*. 4th ed. Springer, 1993.
- [16] P.W. Bridgeman. *Dimensional Analysis*. Yale University Press, New Haven, Connecticut, 1922.
- [17] N.F. Britton. *Essential Mathematical Biology*. Springer Verlag, 2002.
- [18] W.L. Brogan. *Modern Control Theory*. Quantum Publishers, New York, 1974.
- [19] F.A. Brown, J.W. Hastings, J.D. Palmer. *The Biological Clock: Two Views*. Academic Press, New York, 1970.
- [20] D. Brown, P. Rothery. *Models in Biology: mathematics, statistics and computing*. Wiley, 1993.
- [21] J.H. Brown, G.B. West. *Scaling in Biology*. Oxford University Press, 2000.
- [22] R. A. Brualdi. *Introductory Combinatorics*. North-Holland, New York, 1983.
- [23] A.E. Bryson. *Dynamic Optimization*. Addison-Wesley, 1999.
- [24] A.L. Bukhgeim. *Introduction to the Theory of Inverse Problems*. VSP, The Netherlands, 2000.
- [25] M. Bulmer. *Theoretical Evolution Ecology*. Sinauer, 1994.
- [26] E. Bunning. *The Physiological Clock*. 2d ed. Springer, 1967.
- [27] D. Burghes, A. Graham. *Introduction to Control Theory Including Optimal Control*. Ellis Horwood, Chichester, 1980.
- [28] D.N. Burges, A.D. Wood. *Mathematical Models in the Social, Management and Life Sciences*. Wiley, New York, 1984.
- [29] V. Capasso. *Mathematical Structures of Epidemic Systems*. Springer, 1993.
- [30] H.S. Carslaw, J.C. Jaeger. *Conduction of Heat in Solids*. 2nd ed. Clarendon Press, Oxford, 1959.
- [31] J.L. Casti. *Alternate Realities: Mathematical Models of Nature and Man*. Wiley, New York, 1989.
- [32] H. Caswell. *Matrix Population Models*. Sinauer Associates, 1989, 2nd ed., 2000.
- [33] D.R. Causton, J.C. Venus. *The biometry of Plant Growth*. Edward Arnold Publishers, London, 1981.
- [34] B. Chance, A.K. Ghosh, E.K. Pye, B. Hess. *Biological and Biochemical Oscillators*. Academic Press, New York, 1973.

- [35] 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.
- [36] Y. Cherruault. *Mathematical Modelling in Biomedicine. Optimal Control of Biomedical Systems*. D. Reidel Publishing Company, 1986.
- [37] S. Childress. *Mechanics of swimming and flying*. Cambridge University Press, 1981.
- [38] A. Chorin. *Vorticity and Turbulence*. Springer, 1994.
- [39] M. Cerasoli, F. Eugeni, and M. Protasi. *Elementi di Matematica Discreta*. Zanichelli, Bologna, 1988.
- [40] K.S. Cole. *Membranes, Ions, and Impulses*. University of California Press, Berkeley, CA, 1968.
- [41] V. Comincioli. *Analisi Numerica, Metodi Modelli Applicazioni*. McGraw-Hill, Libri Italia, Milano, 2a ed., 1995.
- [42] V. Comincioli. *Metodi numerici e Statistici per le Scienze Applicate*. CEA Casa Editrice Ambrosiana, Milano. 1992.
- [43] V. Comincioli. *Problemi e Modelli matematici nelle Scienze Applicate*. CEA, Casa Editrice Ambrosiana, Milano. 1993.
- [44] V. Comincioli. *BIOMATEMATICA. Interazioni fra le scienze della vita e la matematica*. Università degli Studi di Pavia, 2003.
- [45] J. F. Crow and M. Kimura. *An Introduction to Population Genetics Theory*. Harper & Row, New York, 1970.
- [46] J. M. Cushing. *Integrodifferential Equations and Delay Models in Population Dynamics*. Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 1974.
- [47] K.C. Dee, D.A. Puleo, R. Bizios. *Introduction to Tissue-Biomaterial Interactions*. Wiley, New York, 2002.
- [48] H. Dehn, A.V. Holden, L.F. Olsen. *Chaos in Biological Systems*. Plenum Press, New York, 1987.
- [49] N. Deo. *Graph Theory with Applications to Engineering and Computer Science*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1974.
- [50] R.L. Devaney. *An Introduction to Chaotic Dynamical Systems*. 2nd ed. Addison-Wesley, 1989.
- [51] P. Doucet, P.B. Sloep. *Mathematical Modeling in the Life Sciences*. Ellis Horwood, 1992.
- [52] Durbin, R., S. Eddy, A. Krogh, G. Mitchison. *Biological Sequence Analysis*. Cambridge Univ. Press, 1998.
- [53] L. Edelstein-Keshet. *Mathematical Models in Biology*. McGraw-Hill, 1988.
- [54] M. Eisen. *Mathematical Methods and Models in the Biological Sciences*. Prentice-Hall, 1988.
- [55] I. Ekeland. *Mathematics and the Unexpected*. The University of Chicago Press, 1988.
- [56] M. Emmer, ed. *Visual Mind: Art And Mathematics*. MIT Press, 1993.
- [57] B. Engquist, W. Schmid. *Mathematics Unlimited– 2001 and Beyond*. Springer, 2001.
- [58] W. J. Ewens. *Mathematical Population Genetics*. Springer-Verlag, New York, 1979.
- [59] P.C. Fife. *Mathematical Aspects of Reacting and Diffusing Systems*. Lect. Notes in Biomathematics 28, Springer, 1979.
- [60] W.H. Fleming, R.W. Rishel. *Deterministic and Stochastic Optimal Control*. Springer, 1975.
- [61] J. France, J.H.M. Thornley. *Mathematical Models in Agriculture*. Butterworths, London, 1989.
- [62] H. I. Freedman. *Deterministic Mathematical Models in Population Ecology*. Marcel Dekker, Inc., New York, 1980.
- [63] S. Freeman, J. Herron. *Evolutionary Analysis*. Prentice Hall, 2003.
- [64] R. Freter. Mechanisms that control the microflora in the large intestine, in *Human Intestinal Microflora in Health and Disease*, D. Hentges (ed.), Academic Press, 1983.
- [65] R. Freter. Interdependence of mechanisms that control bacterial colonization of the large intestine. *Microecology and Therapy*, 14:89–96, 1984.
- [66] H. Freudenthal. *The concept and the role of the model in mathematics and social sciences*. Reidel Pub. Co., 1961.
- [67] W.F. Ganong. *Fisiologia medica*. Piccin Nuova Libreria S.p.A., 1991.
- [68] C.W. Gardiner. *Handbook of Stochastic Methods*. Springer, Berlin. 1985.
- [69] M. Gardner. Mathematical Games. *Scientific American*, 227(2):106, 1972.
- [70] D. M. Gates. *Biophysical Ecology*. Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 1980.
- [71] G.R. Gavalas. *Nonlinear differential equations of chemically reacting systems*. Springer, 1968.
- [72] C. Giacovazzo, ed. *Fundamentals of Crystallography*. Oxford University Press, Oxford, 1985.
- [73] A. Gibbons. *Algorithmic Graph Theory*. Cambridge University Press, Cambridge, 1985.

- [74] P. Glansdorff, I. Prigogine. *Structure, Stabilité et Fluctuations*. Masson, Paris, 1971.
- [75] L. Glass, M.C. Mackey. *From Clocks to Chaos*. Princeton University Press, Princeton, 1988.
- [76] L. Glass, P. Hunter, A. McCulloch, eds. *The Theory of Heart*. Springer-Verlag, New York, 1991.
- [77] L. Glass, D. Kaplan. *Understanding Nonlinear Dynamics*. Springer, 1995.
- [78] H.J. Gold. *Mathematical Modeling of Biological Systems—An Introduction Guidebook*. Wiley-Interscience, 1977.
- [79] B.C. Goodwin. *Temporal Organization in Cells*. Academic Press, New York, 1963.
- [80] S.I. Grossman, J.E. Turner. *Mathematics for the Biological Sciences*. Macmillan, New York, 1974.
- [81] M.E. Gurtin. *An Introduction to Continuum Mechanics*. Academic Press, 1981.
- [82] D. Gusfield. Efficient methods for multiple sequence alignment with guaranteed error bounds. *Bulletin of Mathematical Biology*. 55:141–154, 1993.
- [83] D. Gusfield. *Algorithms on strings, trees, and sequences. Computer Science and Computational Biology*. Cambridge University Press, 1997, repr. 1999.
- [84] A.C. Guyton. *Trattato di Fisiologia Medica*. Piccin Nuova Libreria, 1987.
- [85] A.C. Guyton, J.E. Hall. *Textbook of Medical Physiology*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1996.
- [86] J.W. Haefner. *Modeling Biological Systems: Principles and Applications*. Kluwer Academic Publishers, 1996.
- [87] E. Haeckel. *Art Forms in Nature*. Dover, New York, 1974.
- [88] M. Hahn. *Hyperthermia and Cancer*. Plenum Press, New York, 1982.
- [89] T. G. Hallam and S. A. Levin, editors. *Mathematical Ecology. An Introduction*. Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 1989.
- [90] J.L. Harper, B.R. Rosen, J. White. *The growth and forma of modular organisms*. The Royal Society London, London, 1986.
- [91] F. Heinmets, ed. *Concepts and Models of Biomathematics*. Marcel Dekker, New York, 1969.
- [92] B. Hille. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Stamford, CT:Sinauer, 1984.
- [93] J.O. Hinze. *Turbulence*. 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1975.
- [94] D.M. Hirst. *A Computational Approach to Chemistry*. Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1990.
- [95] J. Hofbauer, K. Sigmund. *The Theory of Evolution and Dynamical Systems*. Cambridge University Press, 1988.
- [96] M.H. Holmes. *Introduction to Perturbation Methods*. Springer-Verlag, 1995.
- [97] 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.
- [98] F. C. Hoppensteadt. *Mathematical Theories of Populations: Demographics, Genetics and Epidemics*, volume 20 of *CBMS Lectures*. SIAM, Philadelphia, 1975.
- [99] M.A. Horn, G. Simonett, G.F. Webb, eds. *Mathematical Models in Medical and Health Science*. Vanderbilt University Press, 1998.
- [100] J.L. Howland, C.A. Grobe, Jr. *A Mathematical Approach to Biology*. D.C. Heath and Company, 1972.
- [101] W. Hundsdorfer and J.G. Verwer. *Numerical Solution of Time-Dependent Advection-Diffusion-Reaction Equations*. Springer Series in Computational Mathematics, Vol. 33, Springer Verlag, 2003.
- [102] W. Hurewicz, H. Wallman. *Dimension theory*. Princeton University Press, 1941.
- [103] G. E. Hutchinson. *An Introduction to Population Ecology*. Yale Univ. Press, Provincetown, RI, 1978.
- [104] D. Ingram, R.F. Bloch. *Mathematical Methods in Medicine. Part I: Statistical and Analytical Techniques. Part II: Applications in Clinical Specialities*. J. Wiley, 1984.
- [105] International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409:860–920, 2001.
- [106] A. Jacquard. *The Genetic Structure of Populations*. Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 1974.
- [107] J.A. Jacquez. *Compartmental Analysis in Biology and Medicine*. Elsevier, New York, 1975.
- [108] R.V. Jean. *Mathematical Approach to Pattern and Form in Plant Growth*. Wiley, New York, 1984.
- [109] C. Jeffries. *Mathematical Modeling in Ecology*. Birkhäuser, Boston, 1989.
- [110] D.S. Jones, B.D. Sleeman. *Differential Equations and Mathematical Biology*. Chapman, Hall/CRC, 2003.

- [111] M.H. Kalos, P.A. Whitlock. *Monte Carlo Methods*. Wiley, New York, 1986.
- [112] A.K. Kapila. *Asymptotic Treatment of Chemically Reacting Systems*. Pitman Advanced Publishing Program, 1983.
- [113] J.N. Kapur. *Mathematical Modeling*. J. Wiley, 1988.
- [114] J.P. Keener, J. Sneyd. *Mathematical Physiology*. Springer-Verlag New York Berlin Heidelberg, 1998.
- [115] M.C.K. Khoo. *Physiological Control Systems. Analysis, Simulation, and Estimation*. IEEE Press, 2000.
- [116] P.E. Kloeden, E. Platen. *Numerical Solution of Stochastic Differential Equations*. Springer, Berlin, 1992.
- [117] P.E. Kloeden, E. Platen, H. Schurz. *Numerical Solution of SDE through Computer Experiments*. Springer, Berlin, 2nd ed. 1997.
- [118] H. Knolle. *Cell Kinetic Modelling and the Chemotherapy of Cancer*. Springer, 1988.
- [119] K. Kojima, editor. *Mathematical Topics in Population Genetics*. Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 1970.
- [120] B. Kosko. *Neural Networks and Fuzzy Systems: A Dynamical Systems Approach to Machine Intelligence*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1992.
- [121] C. J. Krebs. *Ecology: The Experimental Analysis of Distribution and Abundance*. Harper & Row, New York, 1972.
- [122] D.T. Krohne. *General Ecology*. Wadsworth Publishing Company, New York, 1998.
- [123] 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.
- [124] A.R. Leach. *Molecular Modelling, Principles and Applications*. Pearson Education Limited, Harlow, England, 2001.
- [125] E.B. Lee, L. Markus. *Foundations of Optimal Control Theory*. John Wiley & Sons, New York, 1968.
- [126] S.A. Levin, ed. *Frontiers in Mathematical Biology*. Springer-Verlag, Lecture Notes in Biomathematics, 100, 1994.
- [127] R. Levins. *Evolution in Changing Environments*. Princeton University Press, 1968.
- [128] D. Lewis. *Quantitative Methods in Psychology*. University of Iowa Press, Iowa City, Iowa, 1966.
- [129] C. C. Li. *A First Course in Population Genetics*. Boxwood Press, Pacific Grove CA, 1976.
- [130] E.N. Lightfoot. *Transport Phenomena and Living Systems*. Wiley, New York, 1974.
- [131] J. Lighthill. *Mathematical Biofluidynamics*. SIAM Publication, Philadelphia, 1975.
- [132] C.C. Lin, L.A. Segel. *Mathematics Applied to Deterministic Problems in the Natural Sciences*. Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 1974.
- [133] L. Ljung, T. Glad. *Modeling of Dynamic Systems*. PTR Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1994.
- [134] 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.
- [135] E.A. Lord, C.B. Wilson. *The mathematical description of shape and forms*. Ellis Horwood, New York, 1984.
- [136] E. Louis, L.M. Sander, P. Meakin, J.M. Garcia-Ruiz. eds. *Growth patterns in Physical sciences and biology*. Plenum Press, New York 1993.
- [137] J. Macki, A. Strauss. *Introduction to Optimal Control Theory*. Springer Verlag, New York, 1982.
- [138] W.J. Meyer. *Concepts of Mathematical Modeling*. McGraw-Hill, 1984.
- [139] J. Mazumdar. *An Introduction to Mathematical Physiology and Biology*. Cambridge University Press, 1989.
- [140] J. Maynard Smith. *Mathematical Ideas in Biology*. Cambridge University Press, 1968.
- [141] J. Maynard Smith. *Evolutionary Genetics*. Oxford University Press, 1998.
- [142] G.R. McGhee, Jr. *Theoretical Morphology: The Concept and Its Applications*. Columbia University Press, 1998.
- [143] J.E.A. McIntosh, R.P. McIntosh. *Mathematical Modelling and Computers in Endocrinology*. Springer, 1980.
- [144] J.P. Mesirov, K. Schulten, D.W. Summers. *Mathematical Approaches to Biomolecular Structure and Dynamics*. Springer, 1996.
- [145] B. G. Mirkin and S. N. Rodin. *Graphs and Genes*. Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 1984.
- [146] E. Mosekilde, O.G. Mouritsen, eds. *Modelling the dynamics of Biological Systems. Nonlinear Phenomenon and Pattern Formation*. Springer, 1995.

- [147] R. Moss, A. Watson, J. Ollason. *Animal Population Dynamics*. Chapman and Hall, London, 1982.
- [148] J.D. Murray. *Mathematical Biology*. Springer, 1989, 2nd ed. 1993, third ed. I, II, 2003.
- [149] R. M. Nisbet and W. S. C. Gurney. *Modelling Fluctuating Populations*. John Wiley & Sons, New York, 1982.
- [150] A. Okabe, B. Boots, K. Sugihara, S.N. Chiu. *Spatial Tessellations: Concepts and Applications of Voronoi Diagrams*. John Wiley & Sons, Ltd, 2nd ed., 2000.
- [151] T. Okamoto, Y. Ishida. Multiagent Approach Against Computer Virus: An Immunity-Based System. In *Proc. of the AROB'99*. 69–72, 1999.
- [152] A. Okubo. *Diffusion and Ecological Problems: Mathematical Models*. Springer, 1980.
- [153] 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.
- [154] J. Ottesen, M. Danielsen. *Mathematical Modelling in Medicine*. IOS Press, 1999.
- [155] J. Palacios. *Dimensional analysis*. Macmillan, New York, 1964.
- [156] P.M. Pardalos, M.G.C. Resende, eds. *Handbook of applied optimization*. Oxford University Press, New York, 2002.
- [157] B. C. Patten. *Systems Analysis and Simulation in Ecology*, volume I-IV. Academic Press, Inc., New York, 1971–76.
- [158] N.H. Pavel, ed. *Optimal Control of differential equations*. Marcel Dekker, Inc., 2001.
- [159] T. Pavlidis. *Biological Oscillators: Their Mathematical Analysis*. Academic Press, New York, 1973.
- [160] P.A. Pevzner. *Computation Molecular Biology. An Algorithmic Approach*. MIT Press, 2000.
- [161] O.H. Pilkey, J.A.G. Cooper. Society and Sea Level Rise. *Science*, **303**, p. 1781, 19 march 2004.
- [162] J. H. Pollard. *Mathematical models for the growth of human populations*. Cambridge University Press, Cambridge, 1973.
- [163] C.P. Poole Jr., F.J. Owens. *Introduction to Nanotechnology*. Wiley-Interscience, New York, 2003.
- [164] E. Renshaw. *Modelling biological populations in space and time*, Cambridge Univ. Press, 1993.
- [165] D.S. Riggs. *Control Theory and Physiological Feedback Mechanisms*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1970.
- [166] J. Riordan. *An Introduction to Combinatorial Analysis*. John Wiley & Sons, New York, 1958.
- [167] F.S. Roberts. *Discrete Mathematical Models, with Applications to Social, Biological and Environmental Problems*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1976.
- [168] M.R. Rose. *Quantitative Ecological Theory: An Introduction to Basic Models*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1987.
- [169] M.J. Rose. *Evolutionary Biology of Aging*. Oxford University Press, 1991.
- [170] R. Rosen. *Optimality Principles in Biology*. Butterworth, London, 1967.
- [171] J. Roughgarden. *Primer of Ecological Theory*. Prentice-Hall, Inc., 1998.
- [172] G.W. Rowe. *THEORETICAL MODELS IN BIOLOGY. The origin of life, the Immune system and the Brain..* Oxford Science Publications, 1994.
- [173] D. Ruelle. *Chance and Chaos*. Princeton University Press, 1991.
- [174] T. L. Saaty and P. C. Kainen. *The Four-Color Problem: Assaults and Conquests*. McGraw-Hill, Inc., New York, 1977.
- [175] K. Schmidt-Nielsen. *Scaling: Why is animal size so important?* Cambridge University Press, 1984.
- [176] R.F. Schmidt, G. Thews, eds. *Human Physiology*. Springer Verlag, 3rd edition, 1989.
- [177] L.A. Segel. *Modeling Dynamic Phenomena in Molecular and Cellular Biology*. Cambridge University Press, 1984.
- [178] R. Shalak. Synthesis of a complete circulation. In *Cardiovascular fluid Dynamics*. (D.H. Bergel ed.), Vol. 2. Ch. 19, Academic Press, 1972.
- [179] H.H. Shugart. *A Theory of Forest Dynamics*. Springer, 1984.
- [180] T. Schlick. *Molecular Modeling and Simulation. An Interdisciplinary Guide*. Springer, 2002.
- [181] A. Slomson. *An Introduction to Combinatorics*. Chapman and Hall, New York, 1991.
- [182] H.L. Smith, P. Waltman. *Theory of the Chemostat: Dynamics of Microbial Competition*. Cambridge University Press, 1995.
- [183] N. Stahl, S.B. Prusiner. Prions and prion proteins. *FASEB J.* 5:2799–2807, 1991.
- [184] L. Stark. Stability, Oscillations and Noise in the Human Pupil Servomechanism. *Proc. IRE*, 47:1925–1939, 1959.

- [185] S. Stearns, R. Hoekstra. *Evolution: An Introduction*. Oxford University Press, 2000.
- [186] G.G. Steel. *Growth Kinetics of Tumors*. Clarendon, 1977.
- [187] L. Stryer. *Biochemistry*. Fourth Ed. W.H. Freeman and Company, New York, 1995.
- [188] Yu. M. Svirezhev and V. P. Passekov. *Fundamentals of Mathematical Evolutionary Genetics*. Kluwer Academic Publishers, London, 1990.
- [189] G.W. Swan. *Some current mathematical topics in cancer research*. University Microfilms International, Ann Arbor, Michigan, 1977.
- [190] G.W. Swan. *Optimization of Human Cancer Radiotherapy*. Springer, 1981.
- [191] G.W. Swan. *Applications of Optimal Control Theory in Biomedicine*. Marcel Dekker, Inc., New York, 1984.
- [192] B.M. Sweeney. *Rhythmic Phenomena in Plants*. Academic Press, New York, 1969.
- [193] A. Tansley. The use and abuse of vegetational concepts and terms. *Ecology*, 16:284–307, 1935.
- [194] K. Thulasiraman and M. N. S. Swamy. *Graphs: Theory and Algorithms*. John Wiley & Sons, New York, 1992.
- [195] A. Tozeren, S.W. Byers. *New Biology for Engineers and Computer Scientists*. Prentice Hall, Pearson Education, Inc. Upper Saddle River, NJ, 2004.
- [196] A. Tramontano. *Bioinformatica*, Zanichelli, 2002
- [197] G. Valle, M. Helmer-Chitterich, M. Attimonelli, G. Pesole. *Introduzione alla Bioinformatica*, Zanichelli, 2003
- [198] K.E. Van Holde. *Physical Biochemistry*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1971.
- [199] N.G. Van Kampen. *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*. North-Holland, Amsterdam, 1981.
- [200] R.R. Ward. *The Living Clocks*. Knopf, New York, 1971.
- [201] M.S. Waterman. *Introduction to Computational Biology*. Chapman & Hall Press, London, 1995.
- [202] K. E. F. Watt. *Systems Analysis in Ecology*. Academic Press, Inc., New York, 1966.
- [203] A. Webb. *Introduction to Biomedical Imaging*. IEEE, Piscataway, New Jersey, and Wiley Interscience, Hoboken, New Jersey, 2003.
- [204] T.E. Wheldon. *Mathematical Models in Cancer Research*. Adam Hilger, Bristol, 1988.
- [205] N. Wiener. *Cybernetics: Control and Communication in the Animal and the Machine*. Wiley, New York, 1961.
- [206] E.O. Wilson. *The Insect Societies*. Belknap Press of Harvard University Press, 1971.
- [207] A.G. Wilson, M.J. Kirkby. *Mathematics for Geographers and Planners*. 2nd ed. Oxford University Press, 1980.
- [208] D.S. Wilson. *The Natural Selection of Populations and Communities*. Benjamin/Cummings, 1980.
- [209] A.T. Winfree. *The Geometry of Biological Time*. Springer, 1980.
- [210] A.T. Winfree. *When Time Breaks Down: The Three-Dimensional Dynamics of Electrochemical Waves and Cardiac Arrhythmias*. Princeton University Press, 1987.
- [211] R. H. Whittaker. *Communities and Ecosystems*. Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 1970.
- [212] D. Worster. *Nature's Economy: A History of Ecological Ideas*. Cambridge University Press, 1977.
- [213] S. Wright *Evolution and the Genetics of Populations*. The University of Chicago Press, 1969.
- [214] E.K. Yeager, R.W. Shonkwiler, J.V. Herod. *An Introduction to the Mathematics of Biology: with Computer Algebra Models*. Birkhäuser, 1996.

Link utili

1. <http://www.mathworks.com> home page of The MathWorks, Inc..
2. <http://www.nap.edu/readingroom/books/mctcc/> Mathematical Challenges from Theoretical/Computational Chemistry.
3. <http://www.wi.leidenuniv.nl/~pier/dna.html> A Bibliography of Molecular Computation and Splicing Systems (Una bibliografia aggiornata e commentata)
4. <http://www.ornl.gov/hgmis> (Human Genome Program)
5. <http://wit.integratedgenomics.com/GOLD/> (Genomes on line database)
6. <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)
7. <http://brut.gdb.ORG/Dan/mathbio/intro.html> (Mathematics and Biology: The interface. Challenges and Opportunities)
8. <http://www.mcs.surrey.ac.uk/Personal/R.Knott/Fibonacci/fibnat.html> (Fibonacci numbers and Nature)
9. <http://www.iversonsoftware.com/reference/biotechnology/biology/> (Biology Glossary)
10. <http://clab.cecil.cc.md.us/faculty/biology1/bio.htm> (Biology Glossary) <http://folding.stanford.edu/> (folding home: distributed computing project which studies protein folding, misfolding, aggregation, and related diseases)
11. <http://www.faseb.org/opar/protfold/protein.html> (Unraveling the Mystery of Protein Folding, W. A. Thomasson)
12. <http://www.gametheory.net/> (A resource for educators and students of game theory.)
13. <http://william-king.www.drexel.edu/top/class/histf.html> (An outline of the History of game theory)
14. http://www.holycross.edu/departments/biology/kprestwi/behavior/ESS/games_intro.html
15. <http://www.erc.montana.edu/Res-Lib99-SW/pubs/Abstracts/1999/99044.htm> (Center for Bio-film Engineering; Bacterial Transport Issues Related to Subsurface Biobarriers)