

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

Introduzione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E' inutile dire che il contenuto delle note è ben lungi dall'esaurire tutte le possibili interazioni tra la matematica e le scienze del vivente. Si è fatta una scelta, cercando di ottemperare a diverse esigenze. In particolare, sono state favorite alcune delle applicazioni più recenti e quelle

che prospettano, allo stato attuale della ricerca, problematiche matematiche più interessanti e/o possibilità di collaborazione interdisciplinare più promettenti.

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

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

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

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

pratico che teorico. La seconda parte è dedicata all'introduzione delle *Wavelet*, una tecnica matematica 'innovativa', alternativa e/o complementare alla classica analisi di Fourier.

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

Nel [sesto capitolo](#) vengono analizzati alcuni algoritmi di ottimizzazione, classificazione, riconoscimento di pattern, modellizzazione... , che traggono diretta ispirazione dalla natura: genetica (*sistemi evolutivi*, in particolare algoritmi genetici), fisiologia (*reti neurali*, modelli del cervello, *sistemi immunitari artificiali*, modelli del sistema immunitario), fisica dei materiali (*simulated annealing*), comportamento di particolari popolazioni (*ant computer*). Tali algoritmi hanno un particolare interesse nel trattamento dei problemi di carattere combinatorio, e quindi di grande complessità computazionale, per i quali gli algoritmi deterministici di tipo hill-climbing e anche gli algoritmi di impostazione stocastica in forma classica sembrano inadeguati. Tra le applicazioni più recenti vi è in particolare lo studio della struttura tridimensionale delle proteine (*protein folding problem*), analizzato nel Capitolo 2. Il capitolo si conclude con un'idea suggestiva: utilizzare la natura come mezzo di calcolo. Una significativa realizzazione di tale idea è alla base dei *DNA computer*, che utilizzano il DNA come 'memoria' e le biotecnologie come 'operatori'.

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

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

Più in particolare, l'[Appendice A](#) fornisce gli elementi di base della *meccanica dei continui*; le Appendici [B](#), [C](#), [D](#) sono introduzioni, rispettivamente, alla *tecnica dei compartimenti*, allo studio dei *fenomeni di diffusione-reazione non lineari* e delle *reazioni biochimiche*; l'[Appendice E](#) contiene alcuni elementi introduttivi del calcolo delle probabilità e di statistica; l'[Appendice F](#) contiene una introduzione e una panoramica degli algoritmi della *Cluster Analysis*; l'[Appendice G](#) tratta il problema, estremamente importante nelle applicazioni, della *identificazione dei parametri* nei modelli matematici, e l'[Appendice H](#) contiene una introduzione al *metodo Monte Carlo*.

Altre applicazioni, più 'tradizionali', quali lo *studio delle popolazioni*, l'*ecologia matematica*, i *problemi di genetica* e l'utilizzo di *modelli stocastici*, sono state analizzate nel libro [\[259\]](#), del quale le presenti note possono essere considerate un completamento.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

G. Kampis

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

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

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

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

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

James D. Murray *Mathematical Biology*

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

F.C. Hoppensteadt, C.S. Peskin

Introduzione		iii
1 Fisiologia matematica		1
1.1 Contrazione muscolare		3
1.1.1 Elementi di Fisiologia		6
Notizie storiche		8
Teoria dei cross bridges		9
1.1.2 Un modello matematico della contrazione muscolare		12
Modello reologico di Hill		13
Approssimazione numerica		18
Validazione del modello		18
1.1.3 Alcune varianti		19
1.2 Neurofisiologia		21
1.2.1 Anatomia delle cellule nervose		27
1.2.2 Fenomeni elettrici nelle cellule nervose		28
1.2.3 Cable equation		33
1.2.4 Conduzione nei dendriti		35
1.2.5 Modello a più dendriti		38
1.2.6 Modello di Hodgkin e Huxley per la generazione del potenziale d'azione		40
Correnti ioniche		42
Osservazione conclusiva		44
1.3 Sistema visivo		55
1.3.1 Elementi di anatomia		56
1.3.2 Interazioni fra fotoricettori e cellule orizzontali		61
Inibizione laterale: un modello qualitativo		61
Inibizione laterale: un modello quantitativo		64
1.3.3 Riflesso pupillare alla luce		66
1.3.4 Dinamica dell'occhio umano		68
1.4 Sistema uditivo		72
1.4.1 Elementi di anatomia e fisiologia		76

1.4.2	Identificazione del suono: ‘frequency tuning’	78
	Meccanica della coclea e ‘Place Theory’	82
1.4.3	Modelli della coclea	83
1.5	Sistema osseo e cartilagineo	86
1.5.1	Processo di remodeling	88
1.5.2	Modello di funzionamento della cartilagine	90
1.6	Fisiologia renale	91
1.6.1	Nozioni introduttive di anatomia funzionale	92
1.6.2	Il glomerulo. Modello matematico	93
1.6.3	Apparato iuxtaglomerulare. Controllo feedback	96
1.6.4	Meccanismo di controcorrente	99
1.7	Sistema respiratorio	100
1.7.1	Elementi di fisiologia funzionale	100
1.7.2	Scambio di gas alveolo-capillare	104
1.7.3	Cenno ad altre problematiche	107
1.8	Biofluidodinamica	109
1.8.1	Sistema circolatorio	111
1.8.2	Introduzione storica	113
1.8.3	Flusso laminare in un canale e in un tubo circolare	114
1.8.4	Flusso del sangue in un tubo cilindrico	120
1.8.5	Applicazioni della formula di Poiseuille: configurazione ottimale della biforcazione dei vasi sanguigni	122
1.8.6	Flusso laminare stazionario in un tubo elastico	125
1.8.7	Propagazione di onde nei vasi sanguigni	129
	Tubo elastico con pareti sottili	133
	Propagazione non lineare di onde	133
1.8.8	Alcune conclusioni	134
1.8.9	Meccanica del nuoto e del volo	136
	Breve introduzione	138
2	Segreti della vita	139
2.1	Problema protein folding	140
2.1.1	Struttura chimica di una proteina	143
2.1.2	Parametrizzazione della struttura di una proteina	149
2.1.3	Meccanica molecolare	152
	Limite a bassa temperatura	154
2.1.4	Approssimazione armonica	156
	Scale temporali	157
2.1.5	Modellizzazione del potenziale	158
	Stima dei parametri	159
2.1.6	Ottimizzazione globale	160
2.1.7	Threading	161
2.1.8	Lattice models	161
2.1.9	Conclusione	164
2.2	Analisi di sequenze biologiche	165

2.2.1	Introduzione alla sequence similarity	166
	Motivazione biologica per studiare la sequence similarity	166
	Il problema dell'allineamento delle stringhe	168
	Un primo algoritmo per l'allineamento ottimale	169
2.2.2	Allineamento ottimale mediante la programmazione dinamica	170
	Analisi della complessità	172
2.2.3	Similarity locale	172
2.2.4	Allineamento locale e programmazione dinamica	173
	Complessità computazionale	175
2.2.5	Allineamento di più sequenze	175
	Formulazione del problema 'multiple string alignment'	176
	Calcolo di un allineamento multiplo ottimale mediante la programma- zione dinamica	177
	Un algoritmo approssimato per il calcolo di un allineamento multiplo	178
	Analisi dell'errore	179
2.2.6	Identificazione di regioni funzionali in sequenze biologiche	180
	Test per i siti	180
	Ricerca di instances di un sito incognito	183
	Conclusione	183
2.3	Avvolgimento della doppia elica	184
2.3.1	Geometria e topologia del DNA: linking, twisting, e writhing	186
2.3.2	Applicazioni e estensioni	191
3	Sistemi di controllo in biologia	194
3.1	Modelli introduttivi	195
3.2	Formulazione di un problema di controllo	206
3.2.1	Forme diverse di un controllo ottimo	209
3.3	Metodo della programmazione dinamica	212
3.3.1	Principio di ottimalità	213
3.3.2	Programmazione dinamica nel caso continuo	220
3.4	Principio del minimo di Pontryagin	226
3.4.1	Problemi di controllo discreti	232
3.4.2	Problemi di controllo continui	235
3.4.3	Metodi numerici	242
3.4.4	Programmazione dinamica e principio del minimo	243
3.4.5	Legame con il calcolo delle variazioni	244
3.4.6	Applicazioni; modelli matematici	246
3.5	Identificazione di parametri	260
3.5.1	Equazioni di sensitività	261
3.5.2	Metodo basato sulla teoria dei controlli	261
4	Tecniche innovative di immagini in biomedicina	267
4.1	Tomografia computerizzata (CT, CAT)	269
4.1.1	Immagini a Raggi-X	269
4.1.2	Tomografia computerizzata a trasmissione	272

4.1.3	Aspetti matematici	272
	Modello in presenza di scatter	274
4.2	Tomografia ad emissione: SPECT, PET	275
4.2.1	Aspetti matematici	276
4.3	Risonanza magnetica	278
4.3.1	Aspetti matematici	281
4.4	Tomografia ottica (MOI)	282
4.4.1	Aspetti matematici	284
4.5	Altre tecniche	285
4.6	Problema inverso	289
4.6.1	Studio astratto del problema inverso	290
4.6.2	Problemi sovradeterminati; minimi quadrati	297
4.6.3	Metodo di Tikhonov	299
4.6.4	Formulazione variazionale	301
4.7	Opportunità di ricerca	302
4.8	Wavelet in medicina e biologia	303
5	Forme e modelli nei sistemi biologici	312
5.1	Fillotassi	316
5.1.1	Numeri di Fibonacci e sezione aurea	319
	Proprietà elementari dei numeri di Fibonacci e sezione aurea	320
	Formula di Binet	322
5.2	Modellizzazione frattale	324
5.2.1	Un modo nuovo di guardare alle forme	331
5.2.2	La matematica dei frattali	334
5.2.3	Sistemi dinamici caotici	337
	Metodo di Newton-Raphson	341
5.2.4	Sistemi dinamici discreti	343
5.2.5	Diffusion Limited Aggregation models	346
5.2.6	Automi cellulari	348
5.2.7	Lindenmayer grammar	349
5.2.8	Iterated Function Systems	353
5.3	Morfogenesi	355
5.3.1	Meccanismo di reazione diffusione	357
	Spiegazione intuitiva	359
	Estensioni e commenti	361
6	Suggerimenti dalla natura	365
6.1	Algoritmi genetici	366
6.1.1	Esempio introduttivo	368
6.1.2	Esempio illustrativo	376
6.1.3	Convergenza	377
6.1.4	Applicazioni	381
	Applicazioni storiche	381
	Applicazioni attuali	383

6.2	Algoritmi simulated annealing	386
6.2.1	Una implementazione dell'algoritmo	387
6.2.2	Alcune applicazioni	389
6.3	Ant computers	393
6.3.1	Ant system	394
6.3.2	Algoritmi Ant-density e Ant-quantity	396
6.3.3	Algoritmo Ant-cycle	397
6.4	Neural networks: modelli del cervello	398
6.4.1	Considerazioni introduttive	399
6.4.2	Elementi di base	400
	Processing units	401
	Connessioni tra unità	402
	Activation e output rules	402
	Network topologies	403
6.4.3	Training delle neural networks	403
	Paradigmi di learning	404
6.4.4	Perceptron e Adaline	404
	Regola perceptron e teorema di convergenza	406
	Adaline	408
	La 'delta rule'	408
6.4.5	Back-Propagation	409
	'Multi-layer feed-forward networks'	410
	La 'delta rule' generalizzata	410
6.4.6	Un esempio di applicazione	412
	Algoritmi più efficienti	415
6.4.7	Recurrent Networks	415
	Hopfield network	415
6.4.8	Self-Organising Networks	417
6.5	Artificial Immune Systems: modelli del sistema immunitario	419
6.5.1	Introduzione al sistema immunitario	420
	Una breve storia	420
	Struttura del sistema immunitario	421
	Tipi di cellule del sistema immunitario	422
	Funzionamento del sistema immunitario	426
6.5.2	Immune Engineering	426
	Alcune applicazioni	429
6.6	Calcolo mediante il DNA. Introduzione alla matematica biologica	432
6.6.1	DNA e proteine	434
6.6.2	Processi di manipolazione del DNA	435
6.6.3	Esperimento di Adleman	437
6.6.4	Esperimento di Lipton	440
6.6.5	Commenti	441
	Memorie associative	442
	Crittografia, breaking DES	443
	Errori	443

A	Meccanica dei continui	445
A.1	Equazioni costitutive dei materiali	445
A.1.1	Stress	446
A.1.2	Strain	449
	Descrizione matematica della deformazione	451
A.1.3	Strain rate	454
A.1.4	Equazioni costitutive	454
	Fluido non viscoso	455
	Fluido viscoso Newtoniano	455
	Solidi elastici di tipo Hooke	457
A.1.5	Effetto della temperatura	458
A.1.6	Viscoelasticità	459
A.1.7	Elasticità non lineare	462
A.1.8	Altri tipi di materiali	463
A.2	Equazioni di campo	466
A.2.1	Conservazione di massa e momento	466
	Equazione di continuità	467
	Equazione di moto	468
	Bilancio di energia	469
A.2.2	Equazione di Navier-Stokes	471
A.2.3	Equazione di Navier per un solido elastico Hookeano	473
A.2.4	Equazioni fondamentali della dinamica del sangue	474
A.2.5	Numero di Reynolds	476
A.2.6	Flusso irrotazionale	478
A.2.7	Fluido comprimibile non viscoso	478
A.2.8	Coordinate polari cilindriche	480
B	Introduzione alla teoria dei compartimenti	482
B.1	Elementi introduttivi	483
B.2	Modello a compartimenti generale	492
B.3	Cinetica dei traccianti	494
B.3.1	Modelli a compartimenti lineari	495
B.3.2	Equazioni della concentrazione del tracciante	498
B.3.3	Struttura di un sistema e connettività	499
B.3.4	Stabilità	500
B.4	Identificazione del modello	505
C	Fenomeni di diffusione-reazione non lineari	508
C.1	Equazione della diffusione	508
C.1.1	Alcune implicazioni dell'equazione della diffusione	511
C.1.2	Chemiotassi	512
	Galvanotassi	515
C.2	Diffusione e convezione	515
C.2.1	Modelli di convezione-diffusione per la biodiffusione	516
C.3	Processi di diffusione-reazione	518

C.3.1	Equazione di Fisher	518
C.3.2	Modello di formazione di biobarriere	521
D	Reazioni biochimiche	524
D.1	Cinetica chimica; legge di massa azione	525
D.2	Stabilità dei sistemi differenziali del primo ordine	528
D.2.1	Autovalori reali	533
D.2.2	Autovalori complessi	534
D.2.3	Comportamento globale a partire dall'informazione locale	535
D.2.4	Oscillazioni in sistemi chimici	538
D.3	Cinetica enzimatica	541
Ipotesi di stato pseudo-stazionario	544	
D.4	Glicolisi; comportamento oscillatorio	548
E	Probabilità e statistica	554
E.1	Elementi di calcolo della probabilità	555
E.1.1	Probabilità matematica e probabilità statistica	555
E.1.2	Elementi di calcolo combinatorio	556
E.1.3	Teoria assiomatica della probabilità	558
E.1.4	Probabilità condizionata e indipendenza statistica	563
Teorema di Bayes	566	
E.2	Variabili aleatorie e funzioni di distribuzione	568
E.2.1	Parametri di una distribuzione	570
Valore medio di una variabile aleatoria	570	
Varianza e deviazione standard	571	
Momenti di una variabile aleatoria	571	
Disuguaglianza di Chebichev	572	
Legge dei grandi numeri	572	
Parametri di posizione	573	
E.2.2	Variabili aleatorie multivariate	575
Distribuzioni marginali	577	
Distribuzioni subordinate o condizionate	578	
Valori caratteristici relativi ad una distribuzione doppia	579	
Correlazione e regressione	580	
E.2.3	Distribuzioni n -dimensionali ($n > 2$)	584
E.2.4	Analisi di alcune distribuzioni	585
Distribuzione binomiale	585	
Distribuzione ipergeometrica	587	
Distribuzione uniforme	588	
Distribuzione di Poisson	589	
Densità di probabilità esponenziale	591	
E.3	Densità di Gauss o normale	593
E.3.1	Distribuzione normale multivariata	595
E.4	Campionamenti e distribuzioni dei campionamenti	597
E.4.1	Introduzione al problema	598

E.4.2	Campionamento di distribuzioni normali	599
	Distribuzione chi-quadrato	599
	Distribuzione t di Student	602
	Distribuzione F	604
E.4.3	Teorema limite centrale e applicazioni	606
	Approssimazione normale della distribuzione uniforme	607
	Approssimazione normale della distribuzione binomiale	608
	Approssimazione normale della distribuzione di Poisson	609
E.5	Elementi di statistica inferenziale	609
E.5.1	Modello deterministico e modello stocastico	610
E.5.2	Stimatori e loro proprietà	611
	Metodo dei momenti	612
	Massima verosimiglianza	612
	Minimi quadrati	614
E.5.3	Verifica di ipotesi	616
E.6	Software numerico	625
E.7	Catene di Markov	626
E.7.1	Concetti di base	629
	Esempi di cammini aleatori	631
E.7.2	Descrizione di un sistema	633
	Matrice di transizione a n -passi	633
	Funzioni di probabilità incondizionata	634
	Classificazione degli stati	634
	Tempi di assorbimento per catene di Markov finite	636
	Distribuzioni limite per catene di Markov finite	638
E.7.3	Catene di Markov infinite	641
F	Algoritmi nella cluster analysis	643
F.1	Rappresentazione dei dati	643
F.1.1	Matrice campione	643
F.1.2	Matrice di prossimità	644
F.1.3	Il problema del clustering	644
F.1.4	Tipi di dati e scale	646
F.1.5	Indici di prossimità	646
F.1.6	Variabili nominali	647
F.1.7	Proiezioni lineari	648
F.2	Metodi e algoritmi di clustering	649
F.2.1	Algoritmi di tipo gerarchico	649
F.2.2	Elementi di teoria dei grafi	650
F.2.3	Algoritmi Single-Link e Complete-Link	655
F.2.4	Algoritmi di clustering di tipo partizione	656
F.2.5	Fuzzy clustering	659
F.2.6	Clustering software	661
F.3	Validazione del clustering	661

G	Identificazione dei parametri nelle equazioni differenziali	663
G.1	Formulazione del problema	663
G.1.1	Difficoltà nella identificazione	664
G.2	Intervalli di confidenza per i parametri	665
G.2.1	Equazioni di sensitività	666
G.2.2	Problema linearizzato	667
G.2.3	Scelta della matrice W	670
G.2.4	Formule riassuntive	671
G.2.5	Pianificazione degli esperimenti	672
H	Metodo Monte Carlo	675
H.1	Numeri casuali e pseudo-casuali	676
H.1.1	Distribuzioni uniformi	676
H.1.2	Numeri casuali secondo una distribuzione assegnata	679
H.2	Calcolo di integrali	683
H.2.1	Metodo Monte Carlo hit or miss	684
H.2.2	Metodo Monte Carlo sample-mean	686
H.2.3	Calcolo di integrali multipli	688
H.2.4	Tecniche di riduzione della varianza	689
H.3	Simulazione	691
H.3.1	Problema dei due dadi	691
H.3.2	Problema di Buffon	692
H.3.3	Simulazione di traiettorie con collisioni	693
	Glossario	697
	Bibliografia	721

