Università degli Studi di Pisa
Dipartimento di Matematica

Corso di Laurea Triennale in Matematica

Tesi di laurea triennale

Dinamica delle cellule tumorali

Candidato:
Potito Sgarro
Matricola 471442

Relatori:
Dario Trevisan
Maurizio Pratelli

Anno Accademico 2015–2016

Indice

Elenco delle figure

Elenco delle tabelle

Introduzione

Lo scopo della tesi è analizzare opportuni modelli matematici, utilizzati per la descrizione di alcuni meccanismi che innescano la *carcinogenesi*, ossia il processo che trasforma cellule normali in cellule cancerose. In particolare, ci focalizzeremo sull'attivazione degli *oncogeni*, ossia geni che codificano alcune proteine, le quali potenzialmente indirizzano la cellula verso lo sviluppo di un fenotipo neoplastico. Solitamente gli oncogeni aumentano la probabilità che lo sviluppo di una cellula si diriga in senso tumorale.

Il presente lavoro si compone essenzialmente in tre capitoli. Il primo capitolo costituisce una rassegna a sfondo teorico, volta a fornire un'adeguata conoscenza di tutti gli strumenti e di tutte le proprietà che, uniti ad alcuni risultati relativi alla teoria delle martingale, torneranno utili nel prosieguo del lavoro. Introdurremo dapprima le matrici stocastiche e alcune proprietà che ci permetteranno di studiare adeguatamente le matrici di transizione delle catene di Markov a tempi discreti e insieme degli stati finiti. Successivamente introdurremo anche il concetto di *generatore* e analizzeremo alcune proprietà delle equazioni di tipo Kolmogorov (forward e backward) e le loro relazioni, i processi associati. Al generatore aggianceremo anche i concetti di misura invariante e di funzione armonica.

Nel secondo daremo le basi del principale modello di questa tesi, ossia il *modello di Moran* o *processo di Moran*, un processo stocastico proposto nel 1958 per la prima volta dallo statistico australiano P. Moran. In questo capitolo lavoreremo a tempi discreti e stati finiti introducendo dapprima il classico problema della rovina del giocatore, che interpretiamo in questo contesto come un modello estremamente semplificato di tessuto cellulare, nel quale coesistono cellule sane e tumorali. Mediante lo studio delle funzioni armoniche associate, calcoleremo la probabilità che il tessuto venga completamente invaso dalle cellule cancerose e, grazie al teorema di arresto, vedremo dopo quanto tempo accade questo, per la precisione calcoleremo il valore atteso del tempo. Successivamente, affronteremo un processo di Moran a due tipi di cellule senza mutazione e lo confronteremo con il modello precedente, in particolare focalizzandoci sulla matrice di transizione e sulle equazioni alle differenze finite, infine discuteremo le difficoltà che sorgono nel calcolare esplicitamente il valore atteso del tempo di invasione delle cellule tumorali. Il terzo modello è un processo di Moran con mutazione tramite il quale rappresenteremo un modello di attivazione degli oncogeni. Infine, accenneremo il processo di Moran a tre tipi di cellule, con il quale è possibile costruire un modello sulla disattivazione degli oncosoppressori.

Nel terzo capitolo, affrontiamo uno studio (parziale) della dipendenza dai parametri presenti nei modelli introdotti. In particolare, ci soffermiamo sui limiti delle probabilità di invasione e dei valori attesi dei tempi di invasione, nel caso in cui il numero di cellule sia grande, il successo riproduttivo (fitness) delle cellule tumorali sia di poco maggiore di quelle sane, e le mutazioni siano rare. Per questo, ci serviremo di strumenti analitici applicati alle soluzioni di opportune equazioni alle differenze finite.

Capitolo 1

Catene di Markov discrete

1.1 Matrici stocastiche

Indichiamo con $\mathbb{R}^{N*}$ lo spazio vettoriale dei vettori riga a N componenti. Ad ogni matrice $\mathbf{P} \in M_{N,N}(\mathbb{R})$ è associata un'unica applicazione lineare $P : \mathbb{R}^{N*} \to \mathbb{R}^{N*}$ definita da $x \mapsto x \cdot \mathbf{P}$.
I vettori riga $e^1 = (1, 0, \dots, 0), \dots, e^n = (0, 0, \dots, 1)$ sono una base di $\mathbb{R}^{N*}$ detta la *base standard* o *base canonica* di $\mathbb{R}^{N*}$.
Infine, per ogni $i = 1, \dots, N$ il vettore riga $R_i = e^i \cdot \mathbf{P}$ è la riga i-esima della matrice $\mathbf{P}$.

Definizione 1.1.1. Un vettore $(x_1, \dots, x_N) \in \mathbb{R}^{N*}$ tale che

1. $x_i \geq 0$, $\forall i = 1, \dots, N$,
2. $\sum_{i=1}^{N} x_i = 1$,

si dice *vettore stocastico*.

D'ora in poi indicheremo con $\mathcal{T}$ l'insieme dei vettori stocastici di $\mathbb{R}^{N*}$.

Definizione 1.1.2. Una matrice $\mathbf{P} \in M_{N,N}(\mathbb{R})$ si dice *stocastica* se le sue righe sono vettori stocastici.

Per esempio il vettore riga $x = (x_1, \dots, x_N)$ delle densità di una misura di probabilità $\mathbb{P}$ su $1, \dots, N$, con $x_i = \mathbb{P}(\{i\})$, è un vettore stocastico.

Proposizione 1.1.3. Siano $\mathbf{P} \in M_{N,N}(\mathbb{R})$ e P l'applicazione lineare associata a $\mathbf{P}$. Allora $\mathbf{P}$ è una matrice stocastica se e solo se $P(\mathcal{T}) \subset \mathcal{T}$.

Dimostrazione. Se $\mathbf{P}$ è stocastica e $x = (x_1, \dots, x_N) \in \mathcal{T}$, allora $(x \cdot \mathbf{P})_j = \sum_{i=1}^{N} x_i \mathbf{P}_{ij}$ è non negativo inoltre:

$$\sum_{j=1}^{N} (x \cdot \mathbf{P})_j = \sum_{j=1}^{N} \sum_{i=1}^{N} x_i \mathbf{P}_{ij} = \sum_{j=1}^{N} x_i \sum_{i=1}^{N} \mathbf{P}_{ij} = \sum_{i=1}^{N} x_i = 1.$$

Pertanto $P(x) \in \mathcal{T}$.
Viceversa, $\forall i = 1, \dots, N$, il vettore riga i-esima di $\mathbf{P}$ è proprio $P(e^i) = e^i \cdot \mathbf{P}$. Dunque se $P(\mathcal{T}) \subset \mathcal{T}$, i vettori riga di $\mathbf{P}$ sono vettori stocastici. $\square$

Osserviamo che dalla proposizione precedente deduciamo facilmente che il prodotto di due matrici stocastiche è ancora una matrice stocastica.

Proposizione 1.1.4. Sia $\mathbf{P}$ una matrice stocastica. Allora 1 è autovalore per $\mathbf{P}$ con autovettore $(1, 1, \ldots, 1)^T$.

Dimostrazione. Segue immediatamente dalla definizione di matrice stocastica. □

Osserviamo che, data una matrice $\mathbf{P}$, a valori non negativi e tale che $(1, 1, \ldots, 1)^T$ è autovettore per l'autovalore 1, allora $\mathbf{P}$ è stocastica.

1.2 Catene di Markov

Supponiamo di avere uno spazio di probabilità $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ e un insieme discreto di tempi $T \subset \mathbb{R}$.

Definizione 1.2.1. Si chiama *processo stocastico* (a valori reali) una famiglia di variabili aleatorie reali definite su Ω e si indica $(X_t)_{t \in T}$.

Definizione 1.2.2. Si dice *filtrazione* una famiglia di σ-algebre $(\mathcal{F}_t)_{t \in T}$ tale che $\mathcal{F}_s \subset \mathcal{F}_t \subset \mathcal{F}$ per ogni $s \leq t$.

Definizione 1.2.3. Un processo stocastico $(X_t)_{t \in T}$ è *adattato* alla filtrazione se per ogni $t \in T$, $(\mathcal{F}_t)_{t \in T}$ se X_t è $\mathcal{F}_t$-misurabile, cioè $X_t : (\Omega, \mathcal{F}_t) \to (E, \mathcal{E})$.

Sia dato un processo stocastico $(X_t)_{t \geq 0}$ adattato alla filtrazione $(\mathcal{F}_t)_{t \geq 0}$.

Definizione 1.2.4. $(X_t)_{t \geq 0}$ è un *processo di Markov* se per ogni $\varphi : E \to \mathbb{R}$ misurabile e limitata vale $\mathbb{E}[\varphi(X_{t+h}) \mid \mathcal{F}_t] = \mathbb{E}[\varphi(X_{t+h}) \mid X_t]$.

Dunque, per avere informazioni sul futuro in un processo di Markov, basta conoscere il presente, il passato non conta.

Introduciamo un caso particolare di processo markoviano, ponendo $T = \mathbb{N}$.

Definizione 1.2.5. Un processo $(X_n)_{n \geq 0}$ con spazio degli stati S discreto o finito ha la *proprietà di Markov* o è una *catena di Markov* se vale:

$$\mathbb{P}(X_{n+1} = i_{n+1} | X_0 = i_0, X_1 = i_1 ..., X_n = i_n) = \mathbb{P}(X_{n+1} = i_{n+1} | X_n = i_n),$$

per ogni n e per ogni scelta di $i_0, \ldots, i_{n+1} \in S$.

La proprietà di Markov ha importanti formulazioni equivalenti ma, prima di introdurle, è conveniente utilizzare una notazione più agevole. Per ogni intero $n \geq 0$ e $i_n \in S$, poniamo

$$A_n = \{\omega \in \Omega \mid X_n(\omega) = i_n\} = \{X_n = i_n\}$$

e diciamo che un evento è *rilevato* da $X_0, \ldots, X_{n-1}$ se apartiene alla σ-algebra generata da $X_0, \ldots, X_{n-1}$ e cioè se è una unione disgiunta di eventi del tipo

$$\{x \in \Omega \mid X_{n-1} = i_{n-1}, \ldots, X_1 = i_1, X_0 = i_0\}.$$

Dalla formula delle probabilità totali segue immediatamente che la proprietà di Markov è equivalente alla

$$\mathbb{P}(A_{n+1} \mid A_n \cap B) = \mathbb{P}(A_{n+1} \mid A_n) \tag{1.1}$$

per ogni $n \geq 0$ e per ogni evento B rilevato da $X_0, \ldots, X_{n-1}$. Ovviamente la (1.1) ha senso tutte le volte che $\mathbb{P}(A_n \cap B) > 0$.

Proposizione 1.2.6. Un processo $(X_n)_{n\in\mathbb{N}}$ a valori in S è una catena di Markov se e soltanto se per ogni intero $n, k \geq 0$ e per ogni evento B rilevato da $X_0, \dots, X_{n-1}$ si ha

$$\mathbb{P}(A_{n+1+k} \cap \cdots \cap A_{n+1} \mid A_n \cap B) = \prod_{j=n}^{n+k} \mathbb{P}(A_{j+1} \mid A_j) \tag{1.2}$$

se $\mathbb{P}(A_{n+k} \cap \cdots \cap A_n \cap B) > 0$.

Dimostrazione. Chiaramente la (1.2) generalizza la (1.1).
Viceversa, supponiamo che $(X_n)_{n\in\mathbb{N}}$ abbia la proprietà di Markov (1.1). Tenendo conto della relazione

$$\mathbb{P}(A \cap B \mid C) = \mathbb{P}(A \mid B \cap C)\mathbb{P}(B \mid C)$$

e della proprietà di Markov si ha

$$\begin{aligned}
&\mathbb{P}(A_{n+1+k} \cap \cdots \cap A_{n+1} \mid A_n \cap B)\\
=&\mathbb{P}(A_{n+1+k} \mid A_{n+k} \cap \cdots \cap A_{n+1} \cap A_n \cap B)\mathbb{P}(A_{n+k} \cap \cdots \cap A_{n+1} \mid A_n \cap B)\\
=&\mathbb{P}(A_{n+1+k} \mid A_{n+k})\mathbb{P}(A_{n+k} \cap \cdots \cap A_{n+1} \mid A_n \cap B),
\end{aligned}$$

e quindi per induzione

$$\mathbb{P}(A_{n+1+k} \cap \cdots \cap A_{n+1} \mid A_n \cap B) = \prod_{j=n}^{n+k} \mathbb{P}(A_{j+1} \mid A_j)$$

se $\mathbb{P}(A_{n+k} \cap \cdots \cap A_n \cap B) > 0$. $\square$

Definizione 1.2.7. Una catena di Markov si dice *omogenea* se le probabilità di transizione $\mathbb{P}(X_{n+1} = i \mid X_n = j)$ non dipendono da n, ma solo da i, $j \in S$.

Quando questo accade, posto

$$p_{ij} = \mathbb{P}(X_{n+1} = i \mid X_n = j)$$

possiamo calcolare tutte le probabilità congiunte conoscendo i soli numeri p_{ij} e la distribuzione iniziale $p_i^{(0)} = \mathbb{P}(X_0 = i)$. Le probabilità p_{ij} si dicono *probabilità di transizione*, e precisamente p_{ij} è la probabilità di transizione da i a j in un passo temporale.

Proposizione 1.2.8. Se $(X_n)_{n\geq 0}$ è una catena di Markov omogenea con probabilità di transizione p_{ij} e distribuzione iniziale $p_i^{(0)} = \mathbb{P}(X_0 = i)$, allora vale

$$\mathbb{P}(X_0 = i_0, ..., X_n = i_n) = p_i^{(0)} p_{i_0 i_1} \dots p_{i_{n-1} i_n}.$$

Dimostrazione. Usando l'identità $\mathbb{P}(A \cap B) = \mathbb{P}(A \mid B)\mathbb{P}(B)$ e le ipotesi, vale

$$\begin{aligned}
&\mathbb{P}(X_0 = i_0, ..., X_n = i_n)\\
=&\mathbb{P}(X_0 = i_0, ..., X_{n-1} = i_{n-1})\mathbb{P}(X_n = i_n \mid X_0 = i_0, ..., X_{n-1} = i_{n-1})\\
=&\mathbb{P}(X_0 = i_0, ..., X_{n-1} = i_{n-1})\mathbb{P}(X_n = i_n \mid X_{n-1} = i_{n-1})\\
=&\mathbb{P}(X_0 = i_0, ..., X_{n-1} = i_{n-1})p_{i_{n-1} i_n}.
\end{aligned}$$

Riapplicando in maniera ricorsiva questo calcolo al termine $\mathbb{P}(X_0 = i_0, ..., X_{n-1} = i_{n-1})$, otteniamo

$$\begin{aligned}\mathbb{P}(X_0 = i_0, ..., X_{n-1} = i_{n-1}) =& \mathbb{P}(X_0 = i_0, ..., X_{n-2} = i_{n-2}) p_{i_{n-2}i_{n-1}} p_{i_{n-1}i_n} \\ =& \mathbb{P}(X_0 = i_0) p_{i_0 i_1} \dots p_{i_{n-1}i_n} = p_i^{(0)} p_{i_0 i_1} \dots p_{i_{n-1}i_n}.\end{aligned}$$

□

Proposizione 1.2.9. Se $(X_n)_{n\geq 0}$ è una catena di Markov omogenea con probabilità di transizione p_{ij} e distribuzione iniziale $p^{(0)}$, allora

$$p_i^{(n)} = \sum_{i_0, i_1, \dots, i_{n-1}} p_i^{(0)} p_{i_0 i_1} \dots p_{i_{n-1} i}.$$

Dimostrazione. Per la formula delle probabilità totali vale

$$\begin{aligned}p_i^{(n)} &= \mathbb{P}(X_n = i) \\ &= \sum_{i_0, i_1, \dots, i_{n-1}} \mathbb{P}(X_n = i, X_{n-1} = i_{n-1}, ..., X_0 = i_0)\end{aligned}$$

e quindi, usando la proposizione precedente, otteniamo

$$p_i^{(n)} = \sum_{i_0, i_1, \dots, i_{n-1}} p_i^{(0)} p_{i_0 i_1} \dots p_{i_{n-1} i}.$$

□

Lo studio delle catene di Markov omogenee diventa particolarmente semplice ed efficace utilizzando la rappresentazione tramite grafi e la descrizione con le matrici di transizione. In particolare, la formula espressa dalla Proposizione 1.2.9 diventa molto più leggibile. Rappresentiamo gli stati i, j della catena con dei piccoli cerchi nel piano, detti *nodi* o *vertici* e tracciamo una freccia dal nodo i al nodo j se $p_{ij} > 0$. Da ogni punto esce almeno una freccia. Alcuni punti possono non essere connessi da frecce, alcune coppie di punti possono essere connessi da frecce in ambo i sensi, alcuni punti possono essere connessi a se stessi, ed eventualmente solo a se stessi.

Ad ogni connessione $i \to j$ associamo il numero p_{ij}, la probabilità di transizione dallo stato i allo stato j. I numeri p_{ij} soddisfano la proprietà:

$$p_{ij} \in [0, 1], \quad \sum_j p_{ij} = 1 \quad \forall i.$$

Il discorso si può ribaltare, infatti, partendo da un grafo munito di numeri p_{ij} con queste proprietà è possibile costruire una catena di Markov con tali probabilità di transizione. Introduciamo la seguente:

Definizione 1.2.10. La matrice $\mathbf{P} = (p_{ij})$ è detta *matrice di transizione.*

Osserviamo che $\mathbf{P}$ è una matrice stocastica, in particolare per ogni $k \in \mathbb{N}_0$ $\mathbf{P}^k$ è stocastica. Inoltre, vale

$$(\mathbf{P} \cdot \mathbf{P})_{ij} = \sum_{i_1} p_{i i_1} p_{i_1 j}$$

e più in generale

$$(\mathbf{P}^n)_{ij} = \sum_{i_1, \dots, i_{n-1}} p_{i i_1} \dots p_{i_{n-1} j}. \tag{1.3}$$

Pertanto vale la seguente:

Proposizione 1.2.11. Se $(X_n)_{n\geq 0}$ è una catena di Markov omogenea con probabilità di transizione p_{ij} e distribuzione iniziale $p^{(0)}$, allora

$$p_j^{(n)} = \sum_i p_i^{(0)} (\mathbf{P}^n)_{ij}.$$

Dimostrazione. Tenendo conto della Proposizione 1.2.9 e dalla identità (1.3) si conclude facilmente. □

In termini vettoriali

$$p^{(n)} = p^{(0)} \cdot \mathbf{P}^n.$$

dove intendiamo i vettori $p^{(n)}$ e $p^{(0)}$ come vettori riga, ed il prodotto $p^{(0)} \cdot \mathbf{P}^n$ come prodotto vettore riga per matrice.

In modo analogo si può dimostrare la seguente relazione tra i vettori delle probabilità a due istanti di tempo generici $k < n$:

$$p^{(n)} = p^{(k)} \cdot \mathbf{P}^{n-k}. \tag{1.4}$$

Questa relazione ci dice che, partendo dalla distribuzione $p^{(k)}$ (considerata adesso come distribuzione iniziale e a cui si è arrivati dopo k passi da $p^{(0)}$) ed eseguendo $n-k$ passi, si arriva alla distribuzione $p^{(n)}$. Dunque il passato prima del tempo k non serve per determinare $p^{(n)}$, basta conoscere $p^{(k)}$. Questo fatto, in fondo, è una conseguenza della proprietà di Markov.

Definizione 1.2.12. Si dice *probabilità di transizione a n passi* la probabilità

$$p_{ij}^{(n)} = \mathbb{P}(X_n = j \mid X_0 = i).$$

Essa è la probabilità che il sistema si trovi al tempo n nello stato j, sapendo che è partito all'istante $t = 0$ dallo stato i. Si noti che essa non è la probabilità che il sistemi resti in i fino al tempo $n-1$ e poi all'istante n avvenga la transizione $i \to j$: il passaggio da i a j in n passi può avvenire attraverso vari passi intermedi.

Proposizione 1.2.13. Le componenti della matrice $\mathbf{P}^n$ sono in realtà le probabilità di transizione a n passi, cioè

$$(\mathbf{P}^n)_{ij} = p_{ij}^{(n)}$$

.

Dimostrazione. Partiamo dalla definizione di probabilità di transizione,

$$\begin{aligned}
p_{ij}^{(n)} =& \mathbb{P}(X_n = j \mid X_0 = i) = \\
=& \sum_{i_1, i_2, \ldots, i_{n-1}} \mathbb{P}(X_n = j, X_{n-1} = i_{n-1}, \ldots, X_1 = i_1 \mid X_0 = i) \\
=& \sum_{i_1, i_2, \ldots, i_{n-1}} \mathbb{P}(X_n = j, X_{n-1} = i_{n-1}, \ldots, X_1 = i_1, X_0 = i) \frac{1}{\mathbb{P}(X_0 = i)} \\
=& \sum_{i_1, i_2, \ldots, i_{n-1}} p_{ii_1} p_{i_1 i_2} \cdots p_{i_{n-2} i_{n-1}} p_{i_{n-1} i_n}.
\end{aligned}$$

L'ultima uguaglianza deriva dalla Proposizione 1.2.8 e infine grazie all'identità (1.3) si conclude la dimostrazione. □

Questa proposizione ci permette di dare una nuova interpretazione alla matrice $\mathbf{P}^n$, infatti data una catena markoviana $(X_m)_{m\geq 0}$ con matrice di transizione $\mathbf{P}$ e distribuzione iniziale $p^{(0)}$, la catena di Markov $(X_{mn})_{m\geq 0}$ ha matrice di transizione $\mathbf{P}^n$ e distribuzione iniziale $p^{(0)}$.

1.3 Equazioni di Kolmogorov

Siano dati $\mathbf{Q}$ una matrice stocastica, $(S, \mathcal{S})$ uno spazio di misura, precisamente lo spazio degli stati, e indichiamo con $P(S)$ l'insieme delle probabilità su S.

Definizione 1.3.1. Sia data $\bar{p} \in P(S)$ ($\bar{p}$ è un vettore riga finito) si chiama *equazione di Kolmogorov forward* (o *Fokker-Planck*) la seguente equazione ricorsiva

$$\begin{cases} p^{(n+1)} = p^{(n)} \cdot \mathbf{Q} & \text{per } n \geq 0 \\ p^{(0)} = \bar{p} \end{cases} \tag{1.5}$$

dove $\mathbf{I}$ è la matrice identità.

Definizione 1.3.2. Si definisce *generatore* la matrice $\mathcal{L} := \mathbf{Q} - \mathbf{I}$.

Possiamo scrivere l'equazione (1.5) come:

$$\begin{cases} p^{(n+1)} - p^{(n)} = p^{(n)} \cdot \mathcal{L} & \text{per } n \geq 0 \\ p^{(0)} = \bar{p} \end{cases}$$

Proposizione 1.3.3. Sia data un'equazione di Fokker-Planck, allora valgono le seguenti proprietà:

i) esiste un'unica soluzione e la mappa $\bar{p} \mapsto p^{(n)}$ è lineare;

ii) se $\bar{p} \in P(S)$, anche $p^{(n)} \in P(S)$, $\forall n \geq 1$;

iii) se $\bar{p} \geq 0$, ossia tutte le componenti sono non negative, allora $p^{(h)} \geq 0$, $\forall h \geq 1$;

iv) sia $(X_n)_{n \geq 0}$ la catena di Markov associata a $\mathbf{Q}$ con distribuzione iniziale $\bar{p}$, allora $p^{(n)} = \mathbb{P}_{X_n}$.

Dimostrazione. Per dimostrare l'esistenza e l'unicità della soluzione si procede per induzione.

Anche la ii) si vede per induzione, infatti poiché $p^{(n+1)} = p^{(n)} \cdot \mathbf{Q}$, tenendo conto del passo induttivo e della Proposizione 1.1.3 si conclude.

La iii) segue dal fatto che $\mathbf{Q}$ è una matrice stocastica, in particolare ha componenti non negative.

Infine la proprietà iv) è stata già dimostrata nel paragrafo precedente, infatti (1.4) dice che la legge delle marginali soddisfa l'equazione di Fokker-Planck.

□

Sia $T = \{0, \ldots, N\}$ l'insieme dei tempi finito e sia $\bar{f}$ un vettore colonna, più precisamente interpretiamo $\bar{f}$ come una funzione misurabile e limitata su S e poniamo $B(S) = \{f \mid f : (S, \mathcal{S}) \to (\mathbb{R}, \mathcal{B}(\mathbb{R}))$ *misurabile e limitata*$\}$.

Definizione 1.3.4. Si dice *equazione di Kolmogorov backward* (o *di trasporto*) la seguente equazione lineare ricorsiva

$$\begin{cases} f_{n-1} = f_n \cdot \mathbf{Q} & \text{per } n \leq N \\ f_N = \bar{f} \end{cases} \tag{1.6}$$

Una formulazione analoga che evidenzia il generatore è la seguente

$$\begin{cases} f_{n-1} - f_n = f_n \cdot \mathcal{L} & \text{per } n \leq N \\ f_N = \bar{f} \end{cases}$$

Proposizione 1.3.5. Sia f_n una soluzione di (1.6). Vale la formula:

$$f_n(s) = \mathbb{E}[\bar{f}(X_N) \mid X_n = s] \quad \forall s \in S$$

Dimostrazione. Si procede per induzione contraria. Il passo base con $n = N$ si verifica facilmente, infatti $f_N(s) = \mathbb{E}[\bar{f}(X_N) \mid X_N = s] = \bar{f}(s)$.
Ora vediamo il passo induttivo $n + 1 \to n$:

$$\begin{aligned}
f_n(s) =&(\mathbf{Q} \cdot f_{n+1})(s) = \\
=&\sum_j q_{sj}(f_{n+1})(j) \\
=&\sum_j \mathbb{P}(X_{n+1} = j \mid X_n = s)\,\mathbb{E}[\bar{f}(X_N) \mid X_{n+1} = j] \\
=&\sum_j \frac{\mathbb{P}(X_{n+1} = j)}{\mathbb{P}(X_n = s)}\,\mathbb{P}(X_n = s \mid X_{n+1} = j)\,\mathbb{E}[\bar{f}(X_N) \mid X_{n+1} = j] \\
=&\sum_j \frac{\mathbb{P}(X_{n+1} = j)}{\mathbb{P}(X_n = s)}\,\mathbb{E}[\bar{f}(X_N)\,\mathcal{X}_{\{X_n = s\}} \mid X_{n+1} = j] \\
=&\frac{\mathbb{E}[\bar{f}(X_N)\,\mathcal{X}_{\{X_n = s\}}]}{\mathbb{P}(X_n = s)} = \mathbb{E}[\bar{f}(X_N) \mid X_n = s].
\end{aligned}$$

□

Infine, per collegare la (1.5) con la (1.6):

Proposizione 1.3.6 (Dualità di Kolmogorov backward/forward). La funzione $n \mapsto p^{(n)} \cdot f_n$ è costante, in particolare $\bar{p} \cdot f_0 = p^{(N)} \cdot \bar{f}$.

Dimostrazione. Basta applicare le definizioni:

$$p^{(n+1)} \cdot f_{n+1} = p^{(n)} \cdot \mathbf{Q} \cdot f_{n+1} = p^{(n)} \cdot f_n = \cdots = p^{(0)} \cdot f_0.$$

Poiché questo vale $\forall n \in \{0, \ldots, N\}$ in particolare $p^{(N)} \cdot \bar{f} = \bar{p} \cdot f_0$. □

1.4 Martingale e catene di Markov

Introduciamo le martingale perché, mediante il *Problema delle martingale*, si ha una formulazione alternativa, ma in questo caso equivalente delle catene di Markov.

Definizione 1.4.1. Siano $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ uno spazio di probabilità e $(\mathcal{F}_n)_{n \geq 0}$ una famiglia discreta di σ-algebre su Ω. Un processo stocastico $(M_n)_{n \geq 0}$ è una *martingala* rispetto alla filtrazione $(\mathcal{F}_n)_{n \geq 0}$ se:

i) $(M_n)_{n \geq 0}$ è $\mathcal{F}_n$-adattata;

ii) $\forall n \geq 0$ $\mathbb{E}[|M_n|] < \infty$;

iii) $M_m = \mathbb{E}[M_n \mid \mathcal{F}_m]$ $\forall m \leq n$.

Proposizione 1.4.2. Sia $(X_n)_{n\geq 0}$ una catena di Markov con matrice di transizione $\mathbf{Q}$. Sia, inoltre $f \in B(S)$. Allora il processo

$$n \mapsto f(X_n) - f(X_0) - \sum_{i=0}^{n-1} (\mathcal{L} \cdot f)(X_i) = M_n$$

definisce una martingala $\mathbf{M}$.

Dimostrazione. L'unica proprietà non banale da verificare è la iii):

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}[M_{n+1} \mid \mathcal{F}_n] =& \mathbb{E}[f(X_{n+1}) - f(X_0) - \sum_{i=0}^{n} (\mathcal{L} \cdot f)(X_i) \mid \mathcal{F}_n] \\
=& \mathbb{E}[f(X_{n+1}) \mid \mathcal{F}_n] - \mathbb{E}[f(X_0) \mid \mathcal{F}_n] - \sum_{i=0}^{n} \mathbb{E}[(\mathcal{L} \cdot f)(X_i) \mid \mathcal{F}_n] \\
=& (\mathbf{Q} \cdot f)(X_n) - f(X_0) - \sum_{i=0}^{n} (\mathcal{L} \cdot f)(X_i)
\end{aligned}$$

E ricordando la definizione di $\mathcal{L} = \mathbf{Q} - \mathbf{I}$ abbiamo che:

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}[M_{n+1} \mid \mathcal{F}_n] =& (\mathbf{Q} \cdot f)(X_n) - f(X_0) - \sum_{i=0}^{n} (\mathcal{L} \cdot f)(X_i) \\
=& (\mathbf{Q} \cdot f)(X_n) - f(X_0) - \sum_{i=0}^{n} ((\mathbf{Q} - \mathbf{I}) \cdot f)(X_i) \\
=& (\mathbf{Q} \cdot f)(X_n) - f(X_0) - \sum_{i=0}^{n-1} ((\mathbf{Q} - \mathbf{I}) \cdot f)(X_i) - (\mathbf{Q} \cdot f)(X_n) + f(X_n) \\
=& f(X_n) - f(X_0) - \sum_{i=0}^{n-1} (\mathcal{L} \cdot f)(X_i) = M_n.
\end{aligned}$$

□

Dunque la proposizione ci dice che, partendo da un processo markoviano, è possibile costruire una martingala. Il risultato più importante è il viceversa, che è il punto di partenza per la formazione del *Problema delle martingale*, proposto negli anni '70 da Strook e Varadhan. Dati $f \in B(S)$, $(\mathcal{F}_n)_{n\geq 0}$ una filtrazione e $X_n : \Omega \to S$, definiamo:

$$M_n^f := f(X_n) - f(X_0) - \sum_{i=0}^{n-1} (\mathcal{L} \cdot f)(X_i).$$

Proposizione 1.4.3. Sia $(X_n)_{n\geq 0}$ un processo adattato alla filtrazione $(\mathcal{F}_n)_{n\geq 0}$ tale che per ogni $f \in B(E)$ $\mathbf{M}^f$ è una martingala. Allora $(X_n)_{n\geq 0}$ è una catena di Markov.

Dimostrazione. Bisogna dimostrare la proprietà di Markov:

$$\mathbb{E}[f(X_{n+1}) \mid \mathcal{F}_n] = \mathbb{E}[f(X_{n+1}) \mid X_n].$$

Applicando la definizione di M_n^f otteniamo la seguente uguaglianza:

$$f(X_{n+1}) = M_{n+1}^f + f(X_0) + \sum_{i=0}^{n} (\mathcal{L} \cdot f)(X_i)$$

e passando alla speranza condizionale, otteniamo

$$\begin{aligned}\mathbb{E}[f(X_{n+1}) \mid \mathcal{F}_n] =&\mathbb{E}[M^f_{n+1} + f(X_0) + \sum_{i=0}^{n}(\mathcal{L}\cdot f)(X_i) \mid \mathcal{F}_n]\\ =&\mathbb{E}[M^f_{n+1} \mid \mathcal{F}_n] + f(X_0) + \sum_{i=0}^{n}(\mathcal{L}\cdot f)(X_i)\\ =&M^f_n + f(X_0) + \sum_{i=0}^{n}(\mathcal{L}\cdot f)(X_i)\\ =&M^f_n + f(X_0) + \sum_{i=0}^{n-1}(\mathcal{L}\cdot f)(X_i) + ((\mathbf{Q}-\mathbf{I})\cdot f)(X_n)\\ =&f(X_n) + ((\mathbf{Q}-\mathbf{I})\cdot f)(X_n)\\ =&(\mathbf{Q}\cdot f)(X_n) = (\mathbf{Q}\cdot f)(X_n).\end{aligned}$$

Per completare la dimostrazione, resta da provare che $\mathbf{Q}$ è effettivamente la matrice di transizione del processo $(X_n)_{n\geq 0}$, dunque proviamo per induzione su k la seguente formula:

$$\mathbb{E}[f(X_{n+k}) \mid \mathcal{F}_n] = (\mathbf{Q}^k \cdot f)(X_n)$$

Il passo base $k = 1$ è stato già provato, vediamo il passo induttivo $k-1 \to k$:

$$\begin{aligned}\mathbb{E}[f(X_{n+k}) \mid \mathcal{F}_n] =&\mathbb{E}[\,\mathbb{E}[f(X_{n+k}) \mid \mathcal{F}_{n+k-1}] \mid \mathcal{F}_n]\\ =&\mathbb{E}[(\mathbf{Q}\cdot f)(X_{n+k-1}) \mid \mathcal{F}_n]\\ =&\mathbf{Q}\cdot\mathbb{E}[f(X_{n+k-1}) \mid \mathcal{F}_n]\\ =&\mathbf{Q}\cdot(\mathbf{Q}^{k-1}\cdot f)(X_n) = (\mathbf{Q}^k\cdot f)(X_n).\end{aligned}$$

□

Introduciamo uno strumento fondamentale, che ci permetterà di risolvere il *Problema della rovina del giocatore* nel capitolo successivo.

Definizione 1.4.4. Siano dati $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ uno spazio di probabilità e $(\mathcal{F}_n)_{n\geq 0}$ una filtrazione. Si chiama *tempo di arresto* una funzione $\tau : \Omega \to \mathbb{N}\cup\{+\infty\}$ tale che $\forall n \geq 0$ valga $\{\tau \leq n\} \in \mathcal{F}_n$.

Proposizione 1.4.5. La funzione $\tau : \Omega \to \mathbb{N}\cup\{+\infty\}$ è un tempo di arresto se e solo se $\forall n \geq 0$ vale $\{\tau = n\} \in \mathcal{F}_n$.

Dimostrazione. Se τ è un tempo di arresto, $\{\tau = n\} = \{\tau \leq n\}\backslash\{\tau \leq n-1\} \in \mathcal{F}_n$. Viceversa, supponiamo che $\forall n \geq 0$ $\{\tau = n\} \in \mathcal{F}_n$, dunque $\forall k \leq n$ $\{\tau = k\} \in \mathcal{F}_k \subseteq \mathcal{F}_n$, infine $\{\tau \leq n\} = \bigcup_{k=0}^{n}\{\tau = k\} \in \mathcal{F}_n$. □

In realtà la proposizione appena vista non si generalizza al caso di tempi continui. Prima di enunciare il teorema di arresto vediamo la seguente:

Proposizione 1.4.6. Siano dati $(M_n)_{n\geq 0}$ una martingala, $(\mathcal{F}_n)_{n\geq 0}$ una filtrazione e τ un tempo di arresto allora $(M_{\tau\wedge n})_{n\geq 0}$ è una martingala.

Dimostrazione. E' facile verificare che la tesi segue dalla validità della rappresentazione

$$M_{\tau\wedge n} - M_0 = \sum_{k=1}^{n}(M_k - M_{k-1})\mathcal{X}_{\{\tau\geq k\}}.$$

Se $n \leq \tau$ essa è chiaramente vera. Se $\tau < n$, sia $\tau = k_0 < n$

$$\begin{aligned} M_{\tau\wedge n} - M_0 &= \sum_{k=1}^{n}(M_k - M_{k-1})\mathcal{X}_{\{\tau\geq k\}} \\ &= \sum_{k=1}^{k_0}(M_k - M_{k-1})\mathcal{X}_{\{\tau\geq k\}} + \sum_{k=k_0+1}^{n}(M_k - M_{k-1})\mathcal{X}_{\{\tau\geq k\}} \\ &= \sum_{k=1}^{k_0}(M_k - M_{k-1})\mathcal{X}_{\{\tau\geq k\}} = M_{k_0} - M_0. \end{aligned}$$

Dunque anche in questo caso è vera. Per quanto appena visto si ottiene che

$$\mathbb{E}[|M_{\tau\wedge n}|] < +\infty$$

e

$$M_{\tau\wedge(n+1)} - M_{\tau\wedge n} = (M_{n+1} - M_n)\mathcal{X}_{\{\tau\geq n+1\}}.$$

Osservando che

$$\{\tau \geq n+1\} = \{\tau < n+1\}^c = \{\tau \leq n\}^c \in \mathcal{F}_n,$$

Abbiamo la seguente identità

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[M_{\tau\wedge(n+1)} - M_{\tau\wedge n} \mid \mathcal{F}_n] =& \mathbb{E}[(M_{n+1} - M_n)\mathcal{X}_{\{\tau\geq n+1\}} \mid \mathcal{F}_n] \\ =& \mathcal{X}_{\{\tau\geq n+1\}}\,\mathbb{E}[M_{n+1} - M_n \mid \mathcal{F}_n] = 0. \end{aligned}$$

Esiste $C \geq 0$ tale che $\forall n\ |M_n| \leq C$. □

Proposizione 1.4.7 (Teorema di arresto discreto). Siano dati $(M_n)_{n\geq 0}$ una martigala, $(\mathcal{F}_n)_{n\geq 0}$ una filtrazione e τ un tempo di arresto. Se $\tau < \infty$ q.c. allora vale $\mathbb{E}[M_\tau] = \mathbb{E}[M_0]$.

Dimostrazione. Per ipotesi abbiamo che:

a) $\mathbb{P}\{\tau < \infty\} = 1$;

b) $\exists N_0$ tale che $\mathbb{P}\{M_n \leq N_0\} = 1$.

Osserviamo che $\tau \wedge n \uparrow \tau$ per $n \to \infty$ e per τ finito è definitivamente uguale a τ. Quindi $M_{\tau\wedge n} \to M_\tau$ e per il teorema della convergenza di Lebesgue, per $n \to \infty$, si ha $\mathbb{E}[M_{\tau\wedge n}] \to \mathbb{E}[M_\tau]$ e per la proposizione di sopra $\mathbb{E}[M_{\tau\wedge n}] = \mathbb{E}[M_{\tau\wedge 0}] = \mathbb{E}[M_0]$. □

1.5 Misure invarianti e funzioni armoniche

In questa sezione diamo alcune controparti "ellittiche" delle equazioni di Kolmogorov introdotte sopra. Esse corrispondono alle soluzioni stazionarie, ossia tali che $p^{(n+1)} = p^{(n)}$ e $f_n = f_{n+1}$.

Definizione 1.5.1. Sia $\mu \in P(S)$ si dice *invariante* se $\mu = \mu \cdot \mathbf{Q}$.

Il concetto di funzione armonica è molto importante perché insieme alla Proposizione 1.4.7 ci permetterà di risolvere il *Problema della rovina del giocatore.*

Definizione 1.5.2. Siano $f \in B(S)$, $\mathbf{Q}$ matrice di transizione della catena di Markov $(X_n)_{n\geq 0}$. Se $f = \mathbf{Q} \cdot f$ allora f si dice *armonica.*

Un esempio di funzione armonica è la funzione $f(i) = 1 \ \forall i \in S$

Osservazione. Se f è una funzione armonica grazie alla Proposizione 1.4.2 $n \mapsto f(X_n)$ è una martingala. L'insieme delle funzioni armoniche è uno spazio vettoriale di $B(S)$

Proposizione 1.5.3. Sia $\mathbf{Q}$ una matrice stocastica e sia $\alpha \in (0, 1)$. Sia inoltre $\mathbf{Q}_\alpha = \alpha\mathbf{Q} + (1 - \alpha)\mathbf{I}$. Se f è armonica per $\mathbf{Q}$ allora lo è per $\mathbf{Q}_\alpha$.

Dimostrazione. Basta notare che

$$\mathbf{Q}_\alpha(f) = (\alpha\mathbf{Q} + (1 - \alpha)\mathbf{I})(f) = \alpha f + (1 - \alpha)f = f.$$

□

Oltre alle funzioni armoniche, saranno utili per il calcolo del valore atteso dei tempi di arresto, le soluzioni del problema non omogeneo

$$\mathcal{L} \cdot f = (1, \ldots, 1)^T$$

ossia

$$(\mathbf{Q} - \mathbf{I}) \cdot f = (1, \ldots, 1)^T$$

Proposizione 1.5.4. Sia $\mathbf{Q}$ matrice stocastica. Sia $f \in B(E)$, poniamo $\mathcal{L}_\alpha = \mathbf{Q}_\alpha - \mathbf{I}$.

$$\text{Se } (\mathbf{Q} - \mathbf{I})(f) = (1, 1, \ldots, 1)^T \Longrightarrow \mathcal{L}_\alpha(f) = (\alpha, \alpha, \ldots, \alpha)^T$$
$$\mathcal{L} \cdot f = (1, \ldots, 1)^T \Longrightarrow \mathcal{L}_\alpha\left(\frac{f}{\alpha}\right) = (1, \ldots, 1)^T.$$

Dimostrazione.

$$\mathbf{Q}_\alpha(f) = (\alpha\mathbf{Q} + (1 - \alpha)\mathbf{I})(f) = \alpha(\mathbf{Q} - \mathbf{I})(f) + f = (\alpha, \ldots, \alpha)^T + f.$$

Da cui abbiamo

$$(\alpha, \ldots, \alpha)^T = \mathbf{Q}_\alpha(f) - f = \mathcal{L}_\alpha(f).$$

□

Capitolo 2

Processi di Moran

2.1 Rovina del giocatore

Un giocatore ha un capitale di N_0€ e gioca una successione di partite. Egli termina il gioco quando raggiunge N€ o quando va in rovina. In ciascuna partita vince o perde 1€ con probabilità rispettivamente p e $q = 1 - p$. Con quale probabilità e dopo quante partite il giocatore finisce per perdere tutto?

Soluzione. Indichiamo con X_n il capitale disponibile dopo n partite e implementiamo il gioco come una passeggiata aleatoria in cui si va avanti (il capitale aumenta di 1€) con probabilità p e indietro con probabilità q. $(X_n)_{n\geq 0}$ è evidentemente una catena di Markov omogenea con matrice di transizione

$$\mathbf{Q} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \dots & 0 \\ q & 0 & p & 0 & \dots & 0 & \dots & 0 \\ 0 & q & 0 & p & \dots & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & \dots & \dots & 0 & q & 0 & p \\ 0 & 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 & 1 \end{bmatrix}.$$

Osserviamo che il gioco prima o poi finisce[1]. L'insieme degli stati è finito $\{0, \dots, N\}$. Per essere più precisi, se $i \in \{1, 2, \dots, N-1\}$ e $p + q = 1$ con $p, q \geq 0$:

$$p = \mathbb{P}(X_1 = i + 1 \mid X_0 = i) \text{ mentre } q = \mathbb{P}(X_1 = i - 1 \mid X_0 = i).$$

Inoltre le condizioni $\mathbb{P}(X_1 = 0 \mid X_0 = 0) = 1$ e $\mathbb{P}(X_1 = N \mid X_0 = N) = 1$ si chiamano *assorbenti* al bordo, dove l'evento $\{X_0 = 0\}$ = "il giocatore non ha un capitale" mentre $\{X_0 = N\}$ =" il giocatore ha già raggiunto l'obiettivo ".
Vogliamo trovare le misure invarianti di questo sistema, dunque:

$$\mu = \mu \cdot \mathbf{Q} \iff \mu^T = \mathbf{Q}^T \cdot \mu^T.$$

[1]Basta ricordarsi del paradosso di Borel, nel quale la simpatica scimmia Lucilla batte a caso i tasti di una macchina da scrivere, prima o poi riuscirà a scrivere il suo nome.

Analizziamo la matrice:

$$
\mathbf{Q}^T - \mathbf{I} = \begin{bmatrix}
0 & q & 0 & \dots & \dots & \dots & 0 & 0 \\
0 & -1 & q & \dots & \dots & \dots & 0 & 0 \\
0 & p & -1 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & 0 \\
0 & 0 & p & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\
\vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 & \vdots \\
0 & 0 & 0 & \ddots & \ddots & \ddots & q & \vdots \\
\vdots & \vdots & \vdots & \dots & \ddots & \ddots & -1 & 0 \\
0 & 0 & 0 & \dots & \dots & 0 & p & 0
\end{bmatrix}.
$$

Si vede facilmente che le uniche misure invarianti sono $(1, 0, \dots, 0)$, $(0, \dots, 0, 1)$ e una qualsiasi combinazione convessa, ossia $(t, 0, \dots, 0, 1 - t)$ con $t \in (0, 1)$. Per l'unicità, basta osservare la sottomatrice:

$$
\begin{bmatrix}
q & 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \\
-1 & q & \dots & \dots & \dots & 0 \\
p & -1 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\
0 & p & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\
\vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\
0 & 0 & \ddots & \ddots & \ddots & q
\end{bmatrix}
$$

che ha rango massimo, infatti sulla diagonale c'è $q \neq 0$, dunque il determinante non può essere nullo.
Adesso cerchiamo delle funzioni armoniche per $\mathbf{Q}$. La matrice considerata è sempre $\mathbf{Q}$. Questa volta consideriamo la seguente matrice per calcolare il nucleo:

$$
\mathbf{Q} - \mathbf{I} = \begin{bmatrix}
0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \dots & 0 \\
q & -1 & p & 0 & \dots & 0 & \dots & 0 \\
0 & q & -1 & p & \dots & 0 & \dots & 0 \\
\vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\
\vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\
\vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\
0 & 0 & \dots & \dots & 0 & q & -1 & p \\
0 & 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 & 0
\end{bmatrix}.
$$

Una funzione armonica è il vettore $(1, 1, \dots, 1)^T$. Per trovare una soluzione che sia un vettore indipendente, scriviamo esplicitamente $f = (f_0, f_1, \dots, f_N)^T$ e facendo il prodotto $\mathbf{Q} \cdot f^T$ otteniamo il seguente sistema di equazioni:

$$
\begin{cases}
f_0 = f_0 \\
f_1 = qf_0 + pf_2 \\
f_2 = qf_1 + pf_3 \\
\vdots \\
f_{N-1} = qf_{N-2} + pf_N \\
f_N = f_N
\end{cases}
\iff
\begin{cases}
f_0 = f_0 \\
f_2 = \frac{1}{p}(f_1 - qf_0) \\
f_3 = \frac{1}{p}(f_2 - qf_1) \\
\vdots \\
f_N = \frac{1}{p}(f_{N-1} - qf_{N-2}) \\
f_N = f_N
\end{cases}.
$$

In effetti, questo sistema rappresenta un equazione alle differenze finite omogenea, precisamente:

$$f_{n+2} = \frac{1}{p}(f_{n+1} - qf_n) \quad \forall n \in \{0, 1, \dots, N-2\}.$$

Per risolverla basta trovare una soluzione della forma $f_n = \lambda^n$. Dunque tenendo conto che $\lambda_{n+2} = \frac{1}{p}(\lambda_{n+1} - q\lambda_n)$ basta calcolarsi le radici dell'equazione caratteristica:

$$\lambda^2 = \frac{1}{p}(\lambda - q) \qquad \Longleftrightarrow \qquad p\lambda^2 - \lambda + q = 0,$$

sia $\Delta = 1 - 4pq = 1 - 4p(1-p) = 1 - 4p + 4p^2 = (2p-1)^2$, abbiamo così le due soluzioni:

$$\lambda_1 = \frac{1 + (2p-1)}{2p} = 1 \qquad \lambda_2 = \frac{1 - (2p-1)}{2p} = \frac{1-p}{p} = \frac{q}{p}$$

$\lambda_1 = 1$ l'avevamo già trovata, corrispondente al vettore di soli 1, mentre λ_2 è proprio un'altra indipendente. Notiamo che se $p = \frac{1}{2}$ le due soluzioni coincidono.

Quando f è armonica abbiamo visto che $(f(X_n))_{n\geq 0}$ è una martingala. Sia τ il primo istante in cui il gioco termina:

$$\tau = \inf\{n \in \mathbb{N} \mid X_n = 0 \ \vee \ X_n = N\}. \tag{2.1}$$

Inoltre,

$$\mathbb{E}[f(X_\tau)] = f(0)\mathbb{P}(X_\tau = 0) + f(N)\mathbb{P}(X_\tau = N). \tag{2.2}$$

Come detto all'inizio il capitale iniziale è N_0, ovvero $X_0 = N_0$,osservando che τ è un tempo di arresto finito q.c. e $(f(X_n))_{n\geq 0}$ è una martingala limitata, possiamo applicare il teorema di arresto 1.4.7 e otteniamo in questo modo $\mathbb{E}[f(X_\tau)] = f(N_0)$. Chiamiamo $A =$" il giocatore vince " e $B =$" il giocatore perde". Dato che abbiamo trovato due equazioni indipendenti:

$$f \equiv 1 \quad \Longrightarrow \quad 1 = \mathbb{P}(A) + \mathbb{P}(B) \quad \text{non ci dice nulla di nuovo, mentre}$$

$$f(i) = \left(\frac{1-p}{p}\right)^i = \left(\frac{q}{p}\right)^i \quad \Longrightarrow \quad f(N_0) = \left(\frac{q}{p}\right)^{N_0} = \mathbb{P}(B) + \left(\frac{q}{p}\right)^N \mathbb{P}(A).$$

Dunque la probabilità della rovina:

$$\mathbb{P}(B) = \frac{\left(\frac{q}{p}\right)^{N_0} - \left(\frac{q}{p}\right)^N}{1 - \left(\frac{q}{p}\right)^N},$$

mentre la probabilità di vincere:

$$\mathbb{P}(A) = \frac{1 - \left(\frac{q}{p}\right)^{N_0}}{1 - \left(\frac{q}{p}\right)^N}.$$

Adesso studiamo il caso $p = q$ e poniamo $t = \frac{q}{p}$, vogliamo calcolare dunque il limite in questo caso:

$$\begin{aligned}\lim_{t\to 1}\mathbb{P}(B) &= \lim_{t\to 1}\frac{t^{N_0}-t^N}{1-t^N}\\ &= \lim_{t\to 1}\frac{t^{N_0}(1-t^{N-N_0})}{1-t^N}\\ &= \lim_{t\to 1}\frac{t^{N_0}(1-t)(1+t+\cdots+t^{N-N_0-1})}{(1-t)(1+t+\cdots+t^{N-1})}\\ &= \lim_{t\to 1}\frac{t^{N_0}(1+t+\cdots+t^{N-N_0-1})}{(1+t+\cdots+t^{N-1})}\end{aligned}$$

Nel caso $N_0 = 0$, abbiamo che $\mathbb{P}(B) = 1$ prima di passare al limite e analogamente per $N_0 = N$, va a 0 prima. Il caso più interessante è quando $N \geq 2$ e $N_0 < N$:

$$\lim_{t\to 1}\mathbb{P}(B) = \frac{N-N_0}{N},$$

mentre la probabilità di vincere

$$\lim_{t\to 1}\mathbb{P}(A) = \frac{N_0}{N}.$$

Il medesimo risultato che si otterrebbe con il lancio di una moneta equilibrata.

Adesso vediamo il tempo, cioé dopo quanto tempo perde tutto. Considero la martingala:

$$M_n = f(X_n) - f(X_0) - \sum_{k=0}^{n-1}(\mathcal{L}\cdot f)(X_k).$$

Vogliamo calcolare il valore atteso del tempo e l'idea è quella di trovare una soluzione dell'equazione:

$$\mathcal{L}\cdot f = (1,1,\ldots,1,1)^T \tag{2.3}$$

Se la troviamo, il termine della sommatoria diventa $\sum_{k=0}^{n-1} 1 = n$, ovvero:

$$M_n = f(X_n) - f(X_0) - n$$

e passando alla speranza, si ha

$$\mathbb{E}[M_n] = \mathbb{E}[f(X_n) - f(X_0) - n],$$

in particolare per il tempo di arresto, abbiamo

$$\mathbb{E}[M_\tau] = \mathbb{E}[f(X_\tau) - f(X_0) - \tau].$$

Ora, poiché $\mathbb{E}[M_0] = 0$ grazie al Teorema di arresto 1.4.7:

$$\mathbb{E}[M_\tau] = 0 \quad\Longrightarrow\quad \mathbb{E}[\tau] = \mathbb{E}[f(X_\tau) - f(X_0)].$$

Osserviamo che il bordo dell'equazione (2.3) può fare quello che gli pare perché non siamo ancora usciti dal tempo di arresto. Dunque, in realtà:

$$\mathcal{L}\cdot f = (*,1,\ldots,1,*)^T$$

e noi poniamo che sul bordo faccia 0:

$$\mathcal{L} \cdot f = (0, 1, \ldots, 1, 0)^T$$

Ricordando la definizione del generatore $\mathcal{L}$, otteniamo il sistema:

$$\begin{cases} qf_0 - f_1 + pf_2 = 1 \\ qf_1 - f_2 + pf_3 = 1 \\ \vdots \\ qf_{N-2} - f_{N-1} + pf_N = 1 \end{cases} \iff \begin{cases} f_2 = \frac{1}{p} + \frac{1}{p}(f_1 - qf_0) \\ f_3 = \frac{1}{p} + \frac{1}{p}(f_2 - qf_1) \\ \vdots \\ f_N = \frac{1}{p} + \frac{1}{p}(f_{N-1} - qf_{N-2}) \end{cases}.$$

Dunque bisogna risolvere la seguente equazione alle differenze non omogenea $qf_{i-1} - f_i + pf_{i+1} = 1 \; \forall i \in \{1, \ldots, N-1\}$.

Ora distinguiamo due casi:

($q \neq p$) Cerchiamo una soluzione della forma $f(i) = \alpha i$ e sostituendo all'equazione abbiamo:

$$q\alpha(i-1) - \alpha i + p\alpha(i+1) = 1 \iff q\alpha i - q\alpha - \alpha i + p\alpha i + p\alpha = 1$$
$$q\alpha i - q\alpha - \alpha i + p\alpha i + p\alpha = 1 \iff -q\alpha + p\alpha = 1 \iff \alpha = \frac{1}{p-q}.$$

Dunque la soluzione è $f(i) = \frac{i}{p-q}$;

($q = p$) In questo caso l'equazione:

$$\frac{f_{i-1} - 2f_i + f_{i+1}}{2} = 1$$

ricorda la derivata seconda, per cui cerchiamo una soluzione di secondo grado, proviamo con $f(i) = i^2$:

$$\frac{(i-1)^2 - 2i^2 + (i+1)^2}{2} = \frac{i^2 - 2i + 1 - 2i^2 + i^2 + 2i + 1}{2} = \frac{2}{2} = 1$$

quindi questa soluzione va bene.

Nel primo caso, abbiamo che:

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}[\tau] =& \mathbb{E}[f(X_\tau) - f(X_0)] \\
=& \mathbb{E}[f(X_\tau)] - \mathbb{E}[f(X_0)] \\
=& f(0)\,\mathbb{P}(X_\tau = 0) + f(N)\,\mathbb{P}(X_\tau = N) - \frac{N_0}{p-q} \\
=& f(N)\,\mathbb{P}(X_\tau = N) - \frac{N_0}{p-q} \\
=& \frac{N}{p-q}\,\frac{1 - \left(\frac{q}{p}\right)^{N_0}}{1 - \left(\frac{q}{p}\right)^{N}} - \frac{N_0}{p-q}
\end{aligned}$$

Nel caso $p = q = \frac{1}{2}$, invece, abbiamo:

$$\begin{aligned}\mathbb{E}[\tau] =& \mathbb{E}[f(X_\tau) - f(X_0)]\\ =& \mathbb{E}[f(X_\tau)] - \mathbb{E}[f(X_0)]\\ =& f(0)\,\mathbb{P}(X_\tau = 0) + f(N)\,\mathbb{P}(X_\tau = N) - {N_0}^2\\ =& f(N)\,\mathbb{P}(X_\tau = N) - {N_0}^2\\ =& N^2\frac{N_0}{N} - {N_0}^2 = N_0(N - N_0).\end{aligned}$$

Al classico problema della rovina del giocatore agganciamo un modello semplificato di tessuto cellulare, in cui coesistono due tipi differenti di cellule. Supponiamo di avere una popolazione finita formata da due tipi di cellule, quelle sane, tipo A, e quelle malate, tipo B. Ad ogni istante di tempo ci sono due possibilità:

1) Una cellula di tipo A è stata scelta per la riproduzione e contemporaneamente una cellula di tipo B è stata scelta per morire, questo avviene con probabilità p;

2) Una cellula di tipo B è stata scelta per la riproduzione e contemporaneamente una cellula di tipo A è stata scelta per morire, questo accade con probabilità $q = 1 - p$.

Questo processo termina quando rimane un solo tipo di cellule. Vogliamo calcolare dopo quanto tempo termina il processo e qual è la probabilità che la popolazione sia formata da sole cellule malate. Questo problema l'abbiamo già risolto nel paragrafo precedente, infatti è una formulazione equivalente della rovina del giocatore. Questo ci permette di risolvere i problemi posti molto facilmente tuttavia il modello non è realistico. Infatti, per esempio se una cellula di un certo tipo viene scelta per la riproduzione non è detto, in generale, che contemporaneamente una cellula di tipo differente debba morire. Per ovviare a questo problema introdurremo nel paragrafo 2.2 un nuovo modello.

2.2 Processo di Moran a due tipi di cellule

Introduciamo il seguente processo detto *processo di Moran*[2]. Supponiamo di avere un tessuto formato da un numero finito di cellule, sia $E = \{0, 1, \ldots, N\} \times \{0, 1, \ldots, N\}$ lo spazio degli stati.

Ci sono due tipi di cellule:

1) Tipo A, quelle sane;

2) Tipo B, quelle tumorali.

Ad ogni tipo, associamo un *parametro di adattamento* o *fitness*, vale 1 per quelle sane e vale $r > 1$ per quelle tumorali. Ad ogni istante, quando una cellula viene scelta per la riproduzione (in base al suo parametro di adattamento), contemporaneamente un'altra cellula muore, le cellule hanno la stessa probabilità di morire. Inoltre, ogni cellula si riproduce fedelmente senza che ci siano mutazioni, cioè quelle di tipo A hanno

[2] In generale, un processo di Moran o modello di Moran è un semplice processo stocastico, utilizzato soprattutto in biologia, che descrive la dinamica probabilistica di una popolazione finita in cui due o più individui competono per la sopravvivenza.

progenie dello stesso tipo e così per le cellule B.
Indichiamo con a il numero delle cellule A e con b quelle di tipo B, sia $(Y_n)_{n\geq 0}$ la catena di Markov che ad ogni istante conta il numero di entrambe le cellule, cioè $\forall n$ Y_n assume valori in E. Osserviamo che tale catena è omogenea.

Supponiamo di essere nello stato (a,b) calcoliamo le seguenti probabilità:

1) La probabilità che una cellula sana venga scelta per la riproduzione è pari a $\frac{a}{a+rb}$;

2) La probabilità che una cellula tumorale venga scelta per la riproduzione è $\frac{rb}{a+rb}$;

3) La probabilità che una cellula sana è stata scelta per la morte è pari a $\frac{a}{a+b}$;

4) La probabilità che una cellula tumorale è stata scelta per la morte è $\frac{b}{a+b}$.

Adesso calcoliamo le seguenti probabilità di transizione:

i) $\mathbb{P}(Y_1 = (a,b) \mid Y_0 = (a,b))$;

ii) $\mathbb{P}(Y_1 = (a+1,b-1) \mid Y_0 = (a,b))$;

iii) $\mathbb{P}(Y_1 = (a-1,b+1) \mid Y_0 = (a,b))$.

Indichiamole rispettivamente p_1, p_2 e p_3, notiamo che $p_1 = 1 - p_2 + p_3$, dunque basta calcolarsi le ultime due. Notiamo che p_2 è la probabilità che una cellula di tipo A venga scelta per la riproduzione e una di tipo B invece muore, mentre per p_3 avviene il contrario dunque:

$$p_2 = \frac{a}{a+rb}\frac{b}{a+b} \quad \text{e} \quad p_3 = \frac{rb}{a+rb}\frac{a}{a+b} \;.$$

Adesso possiamo calcolare p_1 come detto in precedenza oppure facendo un calcolo diretto:

$$p_1 = \frac{a}{a+rb}\frac{a}{a+b} + \frac{rb}{a+rb}\frac{b}{a+b} \;.$$

Proposizione 2.2.1. Proviamo che, in realtà, il numero di cellule deve rimanere costante.

Dimostrazione. Sia $(Y_n)_{n\geq 0}$ la nostra catena markoviana. $Y_n = (A_n, B_n)$ dove A_n conta il numero di cellule sane all'istante n, mentre B_n conta il numero di quelle tumorali allo stesso istante.
Basta provare che:

$$\mathbb{P}(A_{n+1} + B_{n+1} = N \mid A_n + B_n = N) = 1 \quad \forall n \geq 0.$$

Denotiamo con $p = \mathbb{P}(A_{n+1}+B_{n+1} = N \mid A_n+B_n = N)$. Per definizione di probabilità condizionale abbiamo:

$$\begin{aligned} p =& \frac{\mathbb{P}(A_{n+1} + B_{n+1} = N, A_n + B_n = N)}{\mathbb{P}(A_n + B_n = N)} \\ =& \frac{\sum_{i=0}^N \mathbb{P}(A_{n+1} = i, B_{n+1} = N - i \mid A_n + B_n = N)}{\sum_{j=0}^N \mathbb{P}(A_n = j, B_n = N - j)} \\ =& \frac{\sum_{i=0}^N \sum_{j=0}^N \mathbb{P}(A_{n+1} = i, B_{n+1} = N - i \mid A_n = j, B_n = N - j)}{\sum_{j=0}^N \mathbb{P}(A_n = j, B_n = N - j)} \\ =& \frac{\sum_{j=0}^N \sum_{i=0}^N \mathbb{P}(A_{n+1} = i, B_{n+1} = N - i \mid A_n = j, B_n = N - j)}{\sum_{j=0}^N \mathbb{P}(A_n = j, B_n = N - j)} \end{aligned}$$

Ora ponendo

$$\begin{aligned} p_1^j &= \mathbb{P}(A_{n+1} = j, B_{n+1} = N - j \mid A_n = j, B_n = N - j), \\ p_2^j &= \mathbb{P}(A_{n+1} = j + 1, B_{n+1} = N - j - 1 \mid A_n = j, B_n = N - j) \text{ e} \\ p_3^j &= \mathbb{P}(A_{n+1} = j - 1, B_{n+1} = N - j + 1 \mid A_n = j, B_n = N - j), \end{aligned}$$

abbiamo

$$\begin{aligned} p =& \frac{\sum_{j=0}^N \sum_{i=0}^N \mathbb{P}(A_{n+1} = i, B_{n+1} = N - i \mid A_n = j, B_n = N - j)}{\sum_{j=0}^N \mathbb{P}(A_n = j, B_n = N - j)} \\ =& \frac{\sum_{j=0}^N (p_1^j + p_2^j + p_3^j)\mathbb{P}(A_n = j, B_n = N - j)}{\sum_{j=0}^N \mathbb{P}(A_n = j, B_n = N - j)} \\ =& \frac{\sum_{j=0}^N \mathbb{P}(A_n = j, B_n = N - j)}{\sum_{j=0}^N \mathbb{P}(A_n = j, B_n = N - j)} = 1. \end{aligned}$$

□

Grazie a questa osservazione poniamo $N = a + b$ e, anziché considerare come catena markoviana $(Y_n)_{n\geq 0}$ che è bidimensionale, possiamo considerare la catena di Markov unidimensionale $(X_n)_{n\geq 0}$ che conta solamente un tipo di cellule, quelle sane per convenzione. Dunque le variabili aleatorie X_n assumono valori in $\{0, 1, \ldots, N\}$. Per ogni stato i definiamo la *fitness totale* come $F_i := i + r(N - i)$.

Sia $\mathbf{P} = (p_{ij})$ la matrice di transizione relativa alla catena $(X_n)_{n\geq 0}$. Le sue componenti sono espresse dalla seguente formula:

$$p_{ij} = \begin{cases} \frac{i}{F_i} \frac{N-i}{N} & \text{se } j = i + 1 \\ \frac{r(N-i)}{F_i} \frac{i}{N} & \text{se } j = i - 1 \\ 1 - p_{i,i+1} - p_{i,i-1} & \text{se } j = i \\ 0 & \text{altrimenti.} \end{cases}$$

Il problema è molto simile alla rovina del giocatore, dunque proviamo a risolverlo allo stesso modo. Indichiamo con τ il primo istante in cui il tessuto è formato da cellule dello stesso tipo, la definizione rigorosa è come nella (2.1). Evidentemente τ rispetta le ipotesi per applicare il Teorema 1.4.7.

Dunque cerchiamo una funzione armonica che sia indipendente dalla funzione $(1, 1, \dots, 1)^T$. Dall'equazione $\mathbf{P} \cdot f = f$ otteniamo il sistema:

$$\begin{cases} p_{1,0}f_0 + p_{1,1}f_1 + p_{1,2}f_2 = f_1 \\ p_{2,1}f_1 + p_{2,2}f_2 + p_{2,3}f_3 = f_2 \\ \vdots \\ p_{N-1,N-2}f_{N-2} + p_{N-1,N-1}f_{N-1} + p_{N-1,N}f_N = f_{N-1}. \end{cases}$$

Dunque la nostra equazione alle differenze finite è:

$$p_{i,i-1}f_{i-1} + p_{i,i}f_i + p_{i,i+1}f_{i+1} = f_i \quad \forall i \in \{1, \dots, N-1\} \tag{2.4}$$

Portando f_i al secondo membro e sostituendo alle componenti della matrice i rispettivi valori, otteniamo:

$$\frac{r(N-i)}{F_i}\frac{i}{N}f_{i-1} - \frac{(N-i)}{F_i}\frac{i}{N}(r+1)f_i + \frac{i}{F_i}\frac{N-i}{N}f_{i+1} = 0. \tag{2.5}$$

Dividendo tutto per $\frac{i}{F_i}\frac{N-i}{N}$, abbiamo:

$$f_{i+1} - (r+1)f_i + rf_{i-1} = 0.$$

Si vede facilmente che le soluzioni dell'equazione caratteristica sono 1 e r. Scegliamo come soluzione indipendente $f(i) = r^i$. Facendo lo stesso ragionamento fatto per la (2.2) e indicando con N_0 il numero iniziale di cellule sane, otteniamo che le cellule tumorali invaderanno il tessuto con probabilità

$$\frac{r^{N_0} - r^N}{1 - r^N}$$

mentre nel caso limite $r \to 1$ otteniamo $\frac{N_0}{N}$.
Sia adesso $\mathbf{Q} = \mathbf{P} - \mathbf{I}$, cioè $\mathbf{Q}$ è il generatore della catena markoviana considerata, il nostro scopo è quello di trovare una funzione armonica come nell'equazione (2.3). Questa volta le componenti della matrice sono:

$$q_{ij} = \begin{cases} p_{ij} & \text{se } j \neq i \\ -p_{i,i+1} - p_{i,i-1} & \text{se } j = i \end{cases}$$

Facendo i calcoli, otteniamo un'equazione simile alla (2.5) tuttavia al secondo membro ci sarà 1. Dividendo tutto per $\frac{i}{F_i}\frac{N-i}{N}$, abbiamo:

$$f_{i+1} - (r+1)f_i + rf_{i-1} = \frac{F_i}{i}\frac{N}{N-i}. \tag{2.6}$$

Ponendo $g_i = f_{i-1}$ e $b(i) = \frac{F_i}{i}\frac{N}{N-i}$ riscriviamo in formula vettoriale la (2.6):

$$\begin{pmatrix} f_{i+1} \\ g_{i+1} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} r+1 & -r \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \cdot \begin{pmatrix} f_i \\ g_i \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} b(i) \\ 0 \end{pmatrix} \tag{2.7}$$

Denotiamo la matrice con $\mathbf{A}(r)$ e cerchiamo i suoi autovalori. Come visto in precedenza sono 1 e r, dunque cerchiamo i relativi autovettori in modo da trovare una matrice di cambiamento di base $\mathbf{M}(r)$ che diagonalizzi $\mathbf{A}(r)$. In questo caso è molto semplice, trovarli infatti per l'autovalore 1 abbiamo come autovettore $(1,1)^T$, infatti

$$\begin{bmatrix} r+1 & -r \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

invece per l'autovalore r si ha l'autovettore $(r,1)^T$, infatti

$$\begin{bmatrix} r+1 & -r \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \cdot \begin{pmatrix} r \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r^2 \\ r \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r \\ 1 \end{pmatrix}.$$

D'ora in poi daremo per scontato che le matrici dipendono da r. Dunque la nostra matrice che diagonalizza è

$$\mathbf{M} = \begin{bmatrix} 1 & r \\ 1 & 1 \end{bmatrix}$$

mentre la sua inversa è

$$\mathbf{M}^{-1} = \frac{1}{1-r} \begin{bmatrix} 1 & -r \\ -1 & 1 \end{bmatrix}.$$

Si verifica facilmente che

$$\mathbf{M}^{-1} \cdot \mathbf{A} \cdot \mathbf{M} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & r \end{bmatrix}.$$

Noi cercavamo una funzione armonica tale che $\mathcal{L} \cdot f = (1, \dots, 1)^T$, dunque $\mathbb{E}[\tau] = \mathbb{E}[f(X_\tau)] - \mathbb{E}[f(X_0)]$, inoltre avevamo imposto che sui bordi facesse 0. Dunque sostituendo abbiamo $\mathbb{E}[\tau] = f(N)\mathbb{P}(X_\tau = N) - f(N_0)$.
Una soluzione della (2.7) è

$$\begin{pmatrix} f_N \\ g_N \end{pmatrix} = \mathbf{A}^N \cdot \begin{pmatrix} f_0 \\ g_0 \end{pmatrix} + \sum_{i=1}^{N-1} \mathbf{A}^{N-1-i} \begin{pmatrix} b(i) \\ 0 \end{pmatrix}$$

Il primo addendo del secondo membro scompare perché il vettore è nullo, inoltre per convenzione poniamo $\mathbf{A}^0 = \mathbf{I}$. Tenendo conto che

$$\mathbf{A}^{N-1-i} = \mathbf{M} \cdot \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & r^{N-1-i} \end{bmatrix} \cdot \mathbf{M}^{-1}$$

possiamo calcolare ogni singolo addendo, infatti

$$\begin{aligned}
\mathbf{A}^{N-1-i} \cdot \begin{pmatrix} b(i) \\ 0 \end{pmatrix} &= \mathbf{M} \cdot \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & r^{N-1-i} \end{bmatrix} \cdot \mathbf{M}^{-1} \cdot \begin{pmatrix} b(i) \\ 0 \end{pmatrix} \\
&= \begin{bmatrix} 1 & r \\ 1 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & r^{N-1-i} \end{bmatrix} \cdot \frac{1}{1-r} \begin{bmatrix} 1 & -r \\ -1 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{pmatrix} b(i) \\ 0 \end{pmatrix} \\
&= \begin{bmatrix} 1 & r \\ 1 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & r^{N-1-i} \end{bmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \frac{b(i)}{1-r} \\ \frac{-b(i)}{1-r} \end{pmatrix} \\
&= \begin{bmatrix} 1 & r \\ 1 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \frac{b(i)}{1-r} \\ \frac{-b(i) r^{N-1-i}}{1-r} \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} \frac{1-r^{N-i}}{1-r} b(i) \\ * \end{pmatrix}.
\end{aligned}$$

Dunque in definitiva abbiamo $f(N) = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1-r^{N-i}}{1-r} b(i)$.
Il valore atteso di τ è allora

$$\mathbb{E}[\tau] = \left(\sum_{i=1}^{N-1} \frac{1-r^{N-i}}{1-r} b(i) \right) \frac{1-r^{N_0}}{1-r^N} - \sum_{i=1}^{N_0-1} \frac{1-r^{N_0-i}}{1-r} b(i). \tag{2.8}$$

In generale, trovare un valore esatto della (2.8) non è facile, tuttavia se il numero di cellule è abbastanza piccolo è un calcolo ragionevole. Riprenderemo il problema nel paragrafo 3.1, facendo alcune approssimazioni.

Adesso vediamo il caso con la mutazione. Introduciamo la *probabilità di mutazione* e la denotiamo con u, a parte questo, il processo è esattamente come quello precedente dunque manterremo le stesse notazioni. Supponiamo di essere nello stato a e dunque il numero di cellule B è $b = N - a$. Le cellule sane non si riproducono più fedelmente ma lo fanno con probabilità

$$(1-u)\frac{a}{a+rb}$$

mentre la probabilità che le cellule prodotte siano tumorali è

$$u\frac{a}{a+rb} + \frac{rb}{a+rb}$$

Le componenti della matrice $\mathbf{P}$ sono date da

$$p_{ij} = \begin{cases} \frac{(1-u)i}{F_i} \frac{N-i}{N} & \text{se } j = i+1 \\ \frac{ui+r(N-i)}{F_i} \frac{i}{N} & \text{se } j = i-1 \\ 1 - p_{i,i+1} - p_{i,i-1} & \text{se } j = i \\ 0 & \text{altrimenti.} \end{cases}$$

Notiamo che in questo caso l'unico stato assorbente è $i = 0$, infatti le cellule tumorali si riproducono fedelmente e dunque quando il tessuto è invaso resteranno solamente quelle tumorali. Lo stato $i = N$ non può essere assorbente per via della probabilità di mutazione u, infatti una cellula sana può produrre una tumorale come visto sopra.
Dalla matrice di transizione abbiamo la stessa equazione alle differenze finite (2.4). Tuttavia questa volta è ben diversa dalla (2.5), infatti ponendo $U_i = ui + r(N-i)$ e $V_i = (1-u)i$ otteniamo

$$\frac{U_i}{F_i}\frac{i}{N} f_{i-1} - \left(\frac{U_i}{F_i}\frac{i}{N} + \frac{V_i}{F_i}\frac{N-i}{N} \right) f_i + \frac{V_i}{F_i}\frac{N-i}{N} f_{i+1} = 0.$$

Moltiplicando ambi i membri per $F_i N$ si ha:

$$i U_i f_{i-1} - (i U_i + V_i (N-i)) f_i + V_i (N-i) f_{i+1} = 0. \tag{2.9}$$

Dunque abbiamo un'equazione alle differenze finite omogenea a coefficienti non costanti e, chiaramente, questo caso è più difficile da trattare rispetto al precedente. Nel prossimo capitolo lo riprenderemo studiandolo sotto alcune condizioni e con opportune approssimazioni.
Infine per calcolare il tempo di invasione bisogna studiare l'equazione:

$$i U_i f_{i-1} - (i U_i + V_i (N-i)) f_i + V_i (N-i) f_{i+1} = 1. \tag{2.10}$$

In questo caso otteniamo un'equazione alle differenze finite non omogenea a coefficienti non costanti, dunque anche qui rimandiamo al prossimo capitolo.

2.3 Processo di Moran a tre tipi di cellule

In questo paragrafo descriveremo brevemente un processo di Moran a tre tipi di cellule, il quale ci fornisce un modello per studiare la carcinogenesi scaturita dalla disattivazione degli *oncosoppressori*, ossia geni che codificano per prodotti che agiscono negativamente sulla progressione del ciclo cellulare, proteggendo in tal modo la cellula dall'accumulo di mutazioni potenzialmente tumorali. Il seguente processo rappresenta una delle principali idee per descrivere un modello matematico dell'*ipotesi a due mutazioni*, una teoria proposta da A. Knudson nel 1971.

Supponiamo di avere un tessuto cellulare con tre tipi di cellule:

1) Tipo A, cellule sane;

2) Tipo B, cellule con una sola mutazione ma non sono nocive;

3) Tipo C, cellule con due mutazioni e tumorali.

Le fitness sono rispettivamente 1, r e s. Ed esattamente come nel paragrafo precedente le fitness determinano la probabilità di essere scelte per la riproduzione. Denotiamo con u il tasso di mutazione che una cellula di tipo A produca una di tipo B e con v indichiamo il tasso di mutazione che una cellula di tipo B produca una cellula di tipo C. Dunque le cellule A e B non si riproducono fedelmente mentre quelle C si riproducono fedelmente. In questo contesto non ci sono altre mutazioni. Possiamo rappresentare queste condizioni con un semplice diagramma:

$$A(1) \xrightarrow{u} B(r) \xrightarrow{v} C(s).$$

Sia $E = \{0, \dots, N\} \times \{0, \dots, N\} \times \{0, \dots, N\}$ l'insieme degli stati e, indicando con a, b e c il numero di cellule rispettivamente di tipo A, B e C. Supponiamo che ogni volta che una cellula viene scelta per la riproduzione contemporaneamente una viene scelta per la morte. Inoltre, supponiamo che tutte le cellule hanno la stessa probabilità di morire.

Sia $(Z_n)_{n\geq 0}$ il processo che, ad ogni istante n conta rispettivamente i numeri di cellule A, B e C, dunque ogni Z_n assume come valore un vettore tridimensionale (a, b, c).

Per avere un' idea di quanto sulla complessità del problema, calcoliamo le seguenti probabilità:

i) La probabilità che la cellula prodotta sia di tipo A è
$$(1-u)\frac{a}{a+rb+sc}$$

ii) La probabilità che la cellula prodotta sia di tipo B è
$$u\frac{a}{a+rb+sc} + (1-v)\frac{rb}{a+rb+sc}$$

iii) La probabilità che la cellula prodotta sia di tipo C è
$$v\frac{rb}{a+rb+sc} + \frac{sc}{a+rb+sc}$$

e, tenendo conto che le rispettive probabilità di morte sono $\frac{a}{N}$, $\frac{b}{N}$ e $\frac{c}{N}$, si ha il seguente elenco di probabilità:

1) La probabilità che una cellula A venga scelta per la riproduzione e una di tipo A muoia è:
$$(1-u)\frac{a}{a+rb+sc}\frac{a}{N}$$

2) La probabilità che una cellula A venga scelta per la riproduzione e una di tipo B muoia è:
$$(1-u)\frac{a}{a+rb+sc}\frac{b}{N}$$

3) La probabilità che una cellula A venga scelta per la riproduzione e una di tipo C muoia è:
$$(1-u)\frac{a}{a+rb+sc}\frac{c}{N}$$

4) La probabilità che una cellula B venga scelta per la riproduzione e una di tipo A muoia è:
$$\left(u\frac{a}{a+rb+sc}+(1-v)\frac{rb}{a+rb+sc}\right)\frac{a}{N}$$

5) La probabilità che una cellula B venga scelta per la riproduzione e una di tipo B muoia è:
$$\left(u\frac{a}{a+rb+sc}+(1-v)\frac{rb}{a+rb+sc}\right)\frac{b}{N}$$

6) La probabilità che una cellula B venga scelta per la riproduzione e una di tipo C muoia è:
$$\left(u\frac{a}{a+rb+sc}+(1-v)\frac{rb}{a+rb+sc}\right)\frac{c}{N}$$

7) La probabilità che una cellula C venga scelta per la riproduzione e una di tipo A muoia è:
$$\left(v\frac{rb}{a+rb+sc}+\frac{sc}{a+rb+sc}\right)\frac{a}{N}$$

8) La probabilità che una cellula C venga scelta per la riproduzione e una di tipo B muoia è:
$$\left(v\frac{rb}{a+rb+sc}+\frac{sc}{a+rb+sc}\right)\frac{b}{N}$$

9) La probabilità che una cellula C venga scelta per la riproduzione e una di tipo C muoia è:
$$\left(v\frac{rb}{a+rb+sc}+\frac{sc}{a+rb+sc}\right)\frac{c}{N}$$

Proposizione 2.3.1. Ad ogni istante di tempo n il numero totale di cellule rimanga costante, ovvero $a+b+c=N$, dunque in realtà l'insieme degli stati è un sottoinsieme contenuto in E.

Dimostrazione. Sia $(Z_n)_{n\geq 0}$ il processo che conta il numero di ciascun tipo e, con A_n, B_n e C_n, indichiamo le variabili aleatorie che contano rispettivamente le cellule di tipo A, B e C, dunque $\forall n\ Z_n = (A_n, B_n, C_n)$. L'idea è provare che ad ogni istante n

$$\mathbb{P}(A_{n+1} + B_{n+1} + C_{n+1} = N \mid A_n + B_n + C_n = N) = 1.$$

Adesso si procede esattamente come nella proposizione 2.2.1, con l'unica accortezza che ci sono più casi.

□

La proposizione 2.3.1 ci permette di ridurci da tre dimensioni a due, dunque basta studiare il processo $(Y_n)_{n\geq 0}$ dove $Y_n = (A_n, B_n)$. In questo caso la matrice in realtà è un tensore, il quale è una generalizzazione delle matrici, anziché due indici ne consideriamo tre. Indichiamo con (i, j) la coppia che indica il numero di cellule sane nella prima componente e nella seconda quelle che hanno subito una sola mutazione, inoltre sia k il vettore che considera gli incrementi o decrementi delle componenti i e j. Ponendo $G_k = i + rj + s(N - i - j)$ scriviamo le componenti del tensore relativo al processo:

$$p_{ij}^{(k)} = \begin{cases} (1-u)\frac{i}{G_k}\frac{j}{N} & \text{se } k{=}(i{+}1, j{-}1) \\ (1-u)\frac{i}{G_k}\frac{N-i-j}{N} & \text{se } k{=}(i{+}1, j) \\ u\frac{i}{G_k}\frac{i}{N} + (1-v)\frac{rj}{G_k}\frac{i}{N} & \text{se } k{=}(i{-}1, j{+}1) \\ u\frac{i}{G_k}\frac{N-i-j}{N} + (1-v)\frac{rj}{G_k}\frac{N-i-j}{N} & \text{se } k{=}(i, j{+}1) \\ v\frac{rj}{G_k}\frac{i}{N} + \frac{s(N-i-j)}{G_k}\frac{i}{N} & \text{se } k{=}(i{-}1, j) \\ v\frac{rj}{G_k}\frac{j}{N} + \frac{s(N-i-j)}{G_k}\frac{j}{N} & \text{se } k{=}(i, j{-}1) \\ 1{-}p_{ij}^{(i+1,j-1)}{-}p_{ij}^{(i+1,j)}{-}p_{ij}^{(i-1,j+1)}{-}p_{ij}^{(i,j+1)}{-}p_{ij}^{(i-1,j)}{-}p_{ij}^{(i,j-1)} & \text{se } k{=}(i, j) \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

Dalla complessità di questo tensore si intuisce quanto sia difficile studiare il caso in generale. Nel prossimo capitolo dedicheremo un paragrafo per accennare qualche idea relative al processo di Moran con tre cellule.

Capitolo 3

Analisi e approssimazioni

3.1 Tempo di invasione nel modello senza mutazione

Come promesso cerchiamo di stimare il valore atteso del tempo di invasione $\mathbb{E}[\tau]$ nel caso $u = 0$, cioè senza mutazione.
Ricordiamo che l'equazione (2.6) è

$$f_{i+1} - (r+1)f_i + rf_{i-1} = \frac{F_i}{i}\frac{N}{N-i}$$

e, da questa avevamo ottenuto l'espressione (2.8)

$$\mathbb{E}[\tau] = \left(\sum_{i=1}^{N-1} \frac{1-r^{N-i}}{1-r} b(i)\right) \frac{1-r^{N_0}}{1-r^N} - \sum_{i=1}^{N_0-1} \frac{1-r^{N_0-i}}{1-r} b(i).$$

Ora, fissiamo N e facciamo i calcoli con il seguente limite $r \to 1$, cioè quando la fitness delle cellule tumorali si avvicina molto a quella delle cellule sane. Ricordiamo che $b(i)$ è una funzione che dipende dalla fitness, dunque abbiamo il seguente limite:

$$b^r(i) \to b^1(i) = \frac{N^2}{i(N-i)}.$$

Usando la regola di de l'Hopital abbiamo:

$$f(N) = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1-r^{N-i}}{1-r} b(i) \to \sum_{i=1}^{N-1} (N-i)\frac{N^2}{i(N-i)} = N^2 \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i}$$

mentre

$$f(N_0) = \sum_{i=1}^{N_0-1} \frac{1-r^{N_0-i}}{1-r} b(i) \to \sum_{i=1}^{N_0-1} (N_0-i)\frac{N^2}{i(N-i)} = N^2 \sum_{i=1}^{N_0-1} \frac{N_0-i}{i(N-i)},$$

dunque abbiamo :

$$\mathbb{E}[\tau] = f(N)\mathbb{P}(X_\tau = N) - f(N_0) \to N^2 \left(\frac{N_0}{N} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i} - \sum_{i=1}^{N_0-1} \frac{N_0-i}{i(N-i)}\right)$$

Scomponiamo il termine $\sum_{i=1}^{N_0-1} \frac{N_0-i}{i(N-i)}$ in due somme. Ciascun termine è

$$\frac{N_0 - i}{i(N-i)} = \frac{A}{i} + \frac{B}{N-i} = \frac{AN - Ai + Bi}{i(N-i)}$$

dunque otteniamo il seguente sistema:

$$\begin{cases} AN = N_0 \\ A - B = 1 \end{cases} \implies A = \frac{N_0}{N} \text{ e } B = \frac{N_0}{N} - 1$$

Adesso se consideriamo il seguente riscalamento $N_0 = x_0 N$, otteniamo:

$$\mathbb{E}[\tau] = N^2 \left(x_0 \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i} - x_0 \sum_{i=1}^{N_0-1} \frac{1}{i} + (1 - x_0) \sum_{i=1}^{N_0-1} \frac{1}{N-i} \right) \tag{3.1}$$

Facendo semplici considerazioni grafiche, abbiamo queste due disuguaglianze:

$$\sum_{i=1}^{N} \frac{1}{i} \geq \int_1^N \frac{1}{x} dx = \ln N$$

$$\sum_{i=1}^{N} \frac{1}{i} \leq \int_1^{N-1} \frac{1}{x} dx + 1 = \ln(N-1) + 1 \leq \ln N + 1.$$

Queste due unite ci danno la seguente disuguaglianza

$$\left| \sum_{i=1}^{N} \frac{1}{i} - \ln N \right| \leq 1 \tag{3.2}$$

Grazie alla diseguaglianza (3.2), possiamo fare una semplice approssimazione tuttavia utilizzeremo la stima di Eulero-Mascheroni, dimostrata nell'appendice B, che risulta più precisa. Adesso dimentichiamo il termine N^2 che compare nell'equazione (3.1) e consideriamo il primo addendo, ossia

$$x_0 \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i} - x_0 \sum_{i=1}^{N_0-1} \frac{1}{i},$$

e tenendo conto della stima con γ

$$\sum_{k=1}^{N} \frac{1}{k} = \ln N + \gamma + O\left(\frac{1}{N}\right) \tag{3.3}$$

abbiamo

$$\begin{aligned}
x_0 \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i} - x_0 \sum_{i=1}^{N_0-1} \frac{1}{i} =& x_0 \left(\sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i} - \sum_{i=1}^{N_0-1} \frac{1}{i} \right) \\
=& x_0 \left(\sum_{i=1}^{N} \frac{1}{i} - \sum_{i=1}^{N_0} \frac{1}{i} + \frac{1}{N_0} - \frac{1}{N} \right) \\
=& x_0 \left(\ln N + \gamma + O\left(\frac{1}{N}\right) - \ln N_0 - \gamma - O\left(\frac{1}{N_0}\right) + \frac{1}{N_0} - \frac{1}{N} \right) \\
=& x_0 \left(\ln N + O\left(\frac{1}{N}\right) - \ln N_0 + \frac{1}{N_0} - \frac{1}{N} \right) \\
=& x_0 \left(\ln N + O\left(\frac{1}{N}\right) - \ln N - \ln x_0 + \frac{1}{N_0} - \frac{1}{N} \right) \\
=& x_0 \left(- \ln x_0 + \frac{1}{N_0} - \frac{1}{N} + O\left(\frac{1}{N}\right) \right)
\end{aligned}$$

Adesso, invece considero il secondo addendo dell'equazione (3.1), cioè

$$(1-x_0) \sum_{i=1}^{N_0-1} \frac{1}{N-i} = (1-x_0) \left(\sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{N-i} - \sum_{i=N_0}^{N_0-1} \frac{1}{N-i} \right).$$

Facendo il cambio di variabile $j = N - i$, otteniamo

$$(1-x_0) \left(\sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{N-i} - \sum_{i=N_0}^{N_0-1} \frac{1}{N-i} \right) = (1-x_0) \left(\sum_{j=1}^{N-1} \frac{1}{j} - \sum_{j=1}^{N-N_0} \frac{1}{j} \right).$$

Poniamo $\alpha_0 = (1-x_0)\left(\sum_{j=1}^{N-1} \frac{1}{j} - \sum_{j=1}^{N-N_0} \frac{1}{j} \right)$.
Adesso, come prima, tenendo conto della (3.3)

$$\begin{aligned}
\alpha_0 =& (1-x_0) \left(\sum_{j=1}^{N} \frac{1}{j} - \sum_{j=1}^{N-N_0} \frac{1}{j} - \frac{1}{N} \right) \\
=& (1-x_0) \left(\ln N + \gamma + O\left(\frac{1}{N}\right) - \ln(N-N_0) - \gamma - O\left(\frac{1}{N-N_0}\right) - \frac{1}{N} \right) \\
=& (1-x_0) \left(\ln N + O\left(\frac{1}{N}\right) - \ln(N-N_0) - \frac{1}{N} \right) \\
=& (1-x_0) \left(\ln N + O\left(\frac{1}{N}\right) - \ln N - \ln(1-x_0) - \frac{1}{N} \right) \\
=& (1-x_0) \left(- \ln(1-x_0) - \frac{1}{N} + O\left(\frac{1}{N}\right) \right).
\end{aligned}$$

Dunque, mettendo insieme i due addendi e ricordando del termine N^2 abbiamo che

$$\begin{aligned}
\frac{\mathbb{E}[\tau]}{N^2} =& x_0 \left(- \ln x_0 + \frac{1}{N_0} - \frac{1}{N} + O\left(\frac{1}{N}\right) \right) + (1-x_0) \left(- \ln(1-x_0) - \frac{1}{N} + O\left(\frac{1}{N}\right) \right) \\
=& - x_0 \ln x_0 + (x_0 - 1) \ln(1-x_0) + \frac{x_0}{N_0} + \frac{1}{N} + O\left(\frac{1}{N}\right) \\
=& - x_0 \ln x_0 + (x_0 - 1) \ln(1-x_0) + O\left(\frac{1}{N}\right).
\end{aligned}$$

perciò con il riscalamento $N_0 = x_0 N$ e mandando $N \to \infty$, si ha:

$$\lim_{N\to\infty} \frac{\mathbb{E}[\tau]}{N^2} = -x_0 \ln x_0 + (x_0 - 1)\ln(1 - x_0).$$

Osservazione. Se scelgo due successioni $r_n \to 1$ e $N^{(n)} \to \infty$ e inoltre vale

$$\lim_{n\to\infty} |1 - r_n| N^{(n)} \ln N^{(n)} = 0$$

allora la nostra approssimazione continua a valere.

Consideriamo, adesso, il caso $r < 1$ e verifichiamo che per $N \to \infty$ si ha $\mathbb{P}(X_\tau = N) = 1$. Infatti,

$$\mathbb{P}(X_\tau = N) = \frac{1 - r^{N_0}}{1 - r^N} = \frac{1 - r^{x_0 N}}{1 - r^N}$$

e mandando $N \to \infty$ si ottiene quello voluto.
Fissato $r < 1$ e, ricordando la definizione di F_i, vale

$$f(N) = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1 - r^{N-i}}{1 - r} \frac{rN + (1 - r)i}{i} \frac{N}{N - i},$$

scomponiamo $f(N)$ in quattro addendi:

I) $\frac{rN^2}{1-r} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i(N-i)}$;

II) $N \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{N-i}$;

III) $\frac{-rN^2}{1-r} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{r^{N-i}}{i(N-i)}$;

IV) $-N \sum_{i=1}^{N-1} \frac{r^{N-i}}{N-i}$.

Il I) si può scomporre e, facendo un cambio di variabile, si ottiene

$$\begin{aligned}\frac{rN^2}{1-r} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i(N-i)} &= \frac{rN^2}{(1-r)N} \left(\sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i} + \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{N-i} \right) \\ &= \frac{rN}{1-r} \left(\sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i} + \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i} \right) = \frac{2rN}{1-r} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i},\end{aligned}$$

quindi tenendo conto della stima di Eulero-Mascheroni abbiamo che

$$\frac{rN^2}{1-r} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i(N-i)} = \frac{2rN}{1-r} \ln N + O(N).$$

Nel II) basta fare un semplice cambio di variabile, ottenendo così

$$N \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{N-i} = N \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i},$$

per cui si ha

$$N \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{N-i} = N \ln N + O(N).$$

Anche nel IV) conviene fare un cambio di variabile, infatti

$$-N\sum_{i=1}^{N-1}\frac{r^{N-i}}{N-i}=-N\sum_{i=1}^{N-1}\frac{r^i}{i}.$$

Osservando che

$$\sum_{i=1}^{N-1}\frac{r^i}{i}=\sum_{i=1}^{+\infty}\frac{r^i}{i}-\sum_{i=N}^{+\infty}\frac{r^i}{i},$$

otteniamo

$$\begin{aligned}\sum_{i=1}^{+\infty}\frac{r^i}{i}-\sum_{i=N}^{+\infty}\frac{r^i}{i}\leq&\sum_{i=1}^{+\infty}\frac{r^i}{i}+\sum_{i=N}^{+\infty}\frac{r^i}{N}\\ =&\sum_{i=1}^{+\infty}\frac{r^i}{i}+\frac{1}{N}\sum_{i=N}^{+\infty}r^i\\ =&-\ln(1-r)+\frac{r^N}{N}\sum_{i=0}^{+\infty}r^i\\ =&-\ln(1-r)+\frac{r^N}{N}\frac{1}{1-r}.\end{aligned}$$

Dunque abbiamo

$$-N\sum_{i=1}^{N-1}\frac{r^{N-i}}{N-i}=-N\ln(1-r)+O\left(\frac{r^N}{1-r}\right).$$

Scomponiamo il III) in due somme

$$\frac{-rN^2}{1-r}\sum_{i=1}^{N-1}\frac{r^{N-i}}{i(N-i)}=\frac{-rN}{1-r}\sum_{i=1}^{N-1}\left(\frac{r^{N-i}}{N-i}+\frac{r^{N-i}}{i}\right).$$

Il primo addendo è come il IV), mentre il secondo

$$\frac{rN}{1-r}\sum_{i=1}^{N-1}\frac{r^{N-i}}{i}\leq\frac{rN}{1-r}\sum_{i=1}^{N-1}r^{N-i}=\frac{rN}{1-r}\sum_{i=1}^{N-1}r^i=O(N).$$

In definitiva, gli unici contributi sono quelli di I) e II), per cui abbiamo

$$f(N)=\left(\frac{2r}{1-r}+1\right)N\ln N+O(N).$$

Procediamo in modo analogo per stimare $f(N_0)$, infatti

$$f(N_0)=\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{1-r^{N_0-i}}{1-r}\frac{rN+(1-r)i}{i}\frac{N}{N-i}$$

e scomponendola in quattro somme abbiamo:

i) $\frac{rN^2}{1-r}\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{1}{i(N-i)}$;

ii) $N\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{1}{N-i}$;

iii) $\frac{-rN^2}{1-r}\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{r^{N_0-i}}{i(N-i)}$;

iv) $-N\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{r^{N_0-i}}{N-i}$.

Scomponiamo la i)

$$\begin{aligned}\frac{rN^2}{1-r}\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{1}{i(N-i)} &=\frac{rN^2}{(1-r)N}\left(\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{1}{i}+\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{1}{N-i}\right)\\ &=\frac{rN}{1-r}\left(\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{1}{i}+\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{1}{N-i}\right).\end{aligned}$$

Per la stima della costante γ, abbiamo che il primo addendo è

$$\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{1}{i}=\ln N_0+\gamma+O\left(\frac{1}{N}\right)=\ln x_0+\ln N+\gamma+O\left(\frac{1}{N}\right).$$

Con un cambio di variabili abbiamo che il secondo addendo è

$$\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{1}{N-i}=\sum_{i=N-N_0+1}^{N-1}\frac{1}{i}=\sum_{i=1}^{N-1}\frac{1}{i}-\sum_{i=1}^{N-N_0}\frac{1}{i}$$

e, riconsiderando la stima di Eulero-Mascheroni

$$\begin{aligned}\sum_{i=1}^{N-1}\frac{1}{i}-\sum_{i=1}^{N-N_0}\frac{1}{i} &=\ln N+\gamma-\ln(N-N_0)-\gamma+O\left(\frac{1}{N}\right)\\ &=\ln N-\ln(1-x_0)-\ln N+O\left(\frac{1}{N}\right)=O(1).\end{aligned}$$

Il termine i) è dunque

$$\frac{rN^2}{1-r}\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{1}{i(N-i)}=\frac{r}{1-r}N\ln N+O(N).$$

Il ii) si può spezzare, ottenendo così

$$N\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{1}{N-i}=N\left(\sum_{i=1}^{N-1}\frac{1}{N-i}-\sum_{i=N_0}^{N-1}\frac{1}{N-i}\right)=N\left(\sum_{i=1}^{N-1}\frac{1}{i}-\sum_{i=1}^{N-N_0-1}\frac{1}{i}\right),$$

e con la stima di γ, si verifica facilmente che

$$N\sum_{i=1}^{N_0-1}\frac{1}{N-i}=O(N).$$

Anche iii) e iv) sono trascurabili rispetto a i) e si dimostra in maniera come abbiamo fatto con III) e IV). Per cui abbiamo che

$$f(N_0)=\frac{r}{1-r}N\ln N+O(N).$$

Il valore atteso del tempo di invasione è

$$\mathbb{E}[\tau]=f(N)\mathbb{P}(X_\tau=N)-f(N_0)=\frac{1}{1-r}N\ln N+O(N).$$

3.2 Generatore nel caso senza mutazione

In questa sezione diamo un'interpretazione informale dei risultati ottenuti nel paragrafo precedente attraverso il generatore $\mathcal{L}^{(N)} = \mathbf{Q}^{(N)} - \mathbf{I}$.

Con abuso di notazione indichiamo con $(\mathcal{L}^{(N)} \cdot f)_i = \mathcal{L}^{(N)}(f_i)$, dunque abbiamo:

$$\mathcal{L}^{(N)}(f_i) = \frac{i(N-i)}{F_i} f_{i+1} - (r+1)\frac{i(N-i)}{F_i} f_i + r\frac{i(N-i)}{F_i} f_{i-1}$$

L'idea è, in un certo senso, passare da stati finiti a stati continui. Dunque schematizzando:

$$\begin{aligned} \{0,\dots,N\} &\mapsto [0,1] \\ i &\mapsto \frac{i}{N} = x \\ N_0 &\mapsto \frac{N_0}{N} = x_0 \\ f(i) &\mapsto f\left(\frac{i}{N}\right) \end{aligned}$$

Ci chiediamo adesso che forma possa avere il generatore con queste assunzioni. Dunque sempre con abuso di notazioni abbiamo:

$$\mathcal{L}^{(N)}\left(f\left(\frac{i}{N}\right)\right) = \frac{i(N-i)}{F_i} f\left(\frac{i+1}{N}\right) - (r+1)\frac{i(N-i)}{F_i} f\left(\frac{i}{N}\right) + r\frac{i(N-i)}{F_i} f\left(\frac{i-1}{N}\right) \tag{3.4}$$

Se f è abbastanza liscia, in realtà basta $f \in C^2([0,1])$, abbiamo i seguenti sviluppi al secondo ordine:

$$\begin{aligned} f\left(\frac{i-1}{N}\right) &= f\left(\frac{i}{N}\right) - f'\left(\frac{i}{N}\right)\frac{1}{N} + \frac{1}{2}f''\left(\frac{i}{N}\right)\frac{1}{N^2} + O\left(\frac{1}{N^3}\right) \\ f\left(\frac{i+1}{N}\right) &= f\left(\frac{i}{N}\right) + f'\left(\frac{i}{N}\right)\frac{1}{N} + \frac{1}{2}f''\left(\frac{i}{N}\right)\frac{1}{N^2} + O\left(\frac{1}{N^3}\right). \end{aligned}$$

Tenendo conto di questi sviluppi e trascurando gli infinitesimi, otteniamo dall'equazione (3.4) la seguente equazione

$$\mathcal{L}^{(N)}\left(f\left(\frac{i}{N}\right)\right) = \frac{i(N-i)}{F_i}(1-r)f'\left(\frac{i}{N}\right)\frac{1}{N} + \frac{1}{2}\frac{1}{N^2}(r+1)\frac{i(N-i)}{F_i}f''\left(\frac{i}{N}\right) \tag{3.5}$$

Tenendo conto della seguente sostituzione $\frac{i}{N} = x$, abbiamo

$$\frac{i(N-i)}{N(i+r(N-i))} = \frac{\frac{i}{N}\frac{N-i}{N}}{\frac{N}{N}\frac{i+r(N-i)}{N}} = \frac{x(1-x)}{x+r(1-x)}$$

e sostituendo alla (3.5), otteniamo la nuova equazione

$$\mathcal{L}^{(N)}\left(f\left(x\right)\right) = \frac{1}{N}\frac{x(1-x)}{x+r(1-x)}(1-r)f'\left(x\right) + \frac{1}{2}\frac{1}{N^2}(r+1)\frac{x(1-x)}{x+r(1-x)}f''\left(x\right) \tag{3.6}$$

Se consideriamo il limite $r \to 1$ nella (3.6) il primo termine scompare e osserviamo che il riscalamento è proprio di N^2. Infatti, proviamo a ragionare come nel caso discreto e cerchiamo una funzione armonica che soddisfi

$$\mathcal{L}^{(N)}f(x) = 0 \Longrightarrow \frac{x(1-x)}{N^2}f''(x) = 0 \text{ con } x \in (0,1)$$

per cui abbiamo che $f(x) = a + bx$, cioè tutte le funzioni lineari soddisfano l'equazione differenziale di sopra. Scegliamo come funzione $f(x) = x$. Se le formule continuassero a valere anche nel caso continuo avremmo

$$\mathbb{P}(X_\tau = 1) + \mathbb{P}(X_\tau = 0) = 1$$
$$1 \cdot \mathbb{P}(X_\tau = 1) + 0 \cdot \mathbb{P}(X_\tau = 0) = \frac{N_0}{N} = x_0$$

Vediamo invece una soluzione della

$$\mathcal{L}^{(N)} f(x) = 1 \Longrightarrow \frac{x(1-x)}{N^2} f''(x) = 1 \text{ con } x \in (0,1)$$

e da questa troviamo come soluzione $f(x) = N^2(x \ln x + (1-x)\ln(1-x) - 1)$. Anche in questo caso se continuassero a valere le formule nel caso continuo

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}[\tau] =& \mathbb{E}[f(X_\tau)] - \mathbb{E}[f(X_0)] \\
=& N^2(-1) - N^2(x_0 \ln x_0 + (1-x_0)\ln(1-x_0) - 1) \\
=& -N^2(x_0 \ln x_0 + (1-x_0)\ln(1-x_0))
\end{aligned}$$

quindi il riscalamento giusto effettivamente era N^2.

Adesso, consideriamo il caso $r < 1$ e $N \to \infty$ e dimentichiamoci del termine con N^2 perché è più piccolo, dalla (3.6) abbiamo

$$\mathcal{L}^{(N)}(f(x)) = \frac{1}{N} \frac{x(1-x)}{x + r(1-x)} (r-1) f'(x) \tag{3.7}$$

Le traiettorie del processo tendono a somigliare alle soluzioni del seguente problema di Cauchy:

$$\begin{cases} \gamma'(t) = \frac{1-r}{N} \frac{\gamma(t)(1-\gamma(t))}{\gamma(t) + r(1-\gamma(t))} \\ \gamma(0) = x_0 \end{cases} \tag{3.8}$$

Il tempo che impiega γ per raggiungere 0 è infinito, questa è una conseguenza diretta dell'unicità della soluzione al problema di Cauchy. Vediamo cosa succede se γ si avvicina a 0 ma senza raggiungerlo.

Osserviamo che l'equazione differenziale (3.8) è a variabili separabili per cui proviamo a cercare una soluzione esplicita. Dunque separando le variabili e integrando ambi i membri otteniamo

$$\int \frac{\gamma + r(1-\gamma)}{\gamma(1-\gamma)} d\gamma = \frac{1-r}{N} \int dt$$

da cui abbiamo

$$\frac{\gamma^r(t)}{(1-\gamma(t))} = \exp\left(\frac{1-r}{N} t\right) \frac{x_0^r}{(1-x_0)}.$$

Sia $\varepsilon > 0$ e sia $t(1-\varepsilon) =$"il primo istante in cui $\gamma(t) = 1 - \varepsilon$". Dunque abbiamo

$$\frac{(1-\varepsilon)^r(1-x_0)}{x_0^r \varepsilon} = \exp\left(\frac{1-r}{N} t(1-\varepsilon)\right) \Longleftrightarrow t(1-\varepsilon) = \frac{N}{1-r} \ln\left(\frac{(1-\varepsilon)^r(1-x_0)}{x_0^r \varepsilon}\right)$$

Se $\varepsilon \downarrow 0$

$$t(1-\varepsilon) = \frac{N}{1-r} \ln\left(\frac{1}{\varepsilon}\right) + O(N)$$

Se $\varepsilon \sim \frac{1}{N}$

$$t(1-\varepsilon) = \frac{N}{1-r}\ln\left(\frac{1}{\varepsilon}\right) + O(N) = \frac{N}{1-r}\ln(N) + O(N)$$

Dunque con queste assunzioni osserviamo che il riscalamento è $N \ln N$. Il processo descritto da (3.7) anziché essere di tipo probabilistico è deterministico perché descritto da un'equazione differenziale.

Dalla proposizione 1.3.5 possiamo dire che

$$\mathbb{P}(f(X_{t+\delta t}) \mid X_t = x) = \mathbf{Q}^{\delta t} \cdot f(x)$$

e dunque

$$\frac{\mathbb{P}(f(X_{t+\delta t}) - f(X_t) \mid X_t = x)}{\delta t} = \frac{\mathbf{Q}^{\delta t} \cdot f(x) - f(x)}{\delta t} \to (\mathcal{L} \cdot f)(x)$$

Ci chiediamo se possa esserci un processo che mi permetta di ottenere la (3.7). La risposta è affermativa, infatti basta prendere come processo $X_t = \gamma(t)$. Verifichiamolo:

$$\begin{aligned}\frac{f(\gamma(t+\delta t)) - f(\gamma(t))}{\delta t} &= \frac{d}{dt}(f(\gamma(t))) \\ &= \gamma'(t)f'(\gamma(t)) = \gamma'(t)f'(x) \\ &= \frac{1}{N}\frac{\gamma(t)(1-\gamma(t))}{\gamma(t) + r(1-\gamma(t))}f'(x) \\ &= \frac{x(1-x)}{x + r(1-x)}f'(x).\end{aligned}$$

3.3 Alcune parole su Moran a tre tipi

Un caso interessante potrebbe essere quando la fitness s è molto più grande delle altre, in questo modo quando si forma una cellula di tipo C il tessuto sarà istantaneamente invaso da questo tipo di cellule, cioè il tumore è particolarmente aggressivo. Con questa assunzione possiamo studiare la dinamica come un processo unidimensionale. Infatti consideriamo la catena markoviana $(X_n)_{n\geq 0}$ che assume valori $i \in \{0, \ldots, N\}$ corrispondenti agli stati $a = N - i, b = i, c = 0$ e aggiungendo lo stato S, ossia quello in cui $c \geq 1$. Dato che le cellule C sono molto aggressive lo stato S rappresenta l'unico stato assorbente.
Le probabilità di transizione sono date da

$$p_{ij} = \begin{cases} \frac{u(N-i)+(1-v)ri}{ri+N-i}\frac{N-i}{N}, & \text{se } j = i+1, \\ \frac{(1-u)(N-i)}{ri+N-i}\frac{i}{N}, & \text{se } j = i-1, \\ \frac{vri}{ri+N-i}, & \text{se } j = S, \\ 1 - p_{i,i+1} - p_{i,i-1} - p_{i,S}, & \text{se } j = i, \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

per $0 \leq i \leq N$, $p_{S,S} = 1$ e $p_{S,j} = 0$ per $0 \leq i \leq N$.

La matrice di transizione mostra chiaramente l'impossibilità di trovare una soluzione esplicita per il calcolo del tempo di invasione.

Appendice A

Nozioni di probabilità

A.1 Definizioni base

Definizione A.1.1. Sia Ω un insieme e sia $\mathcal{F} \subset \mathcal{P}(\Omega)$. $\mathcal{F}$ si dice *algebra di parti* se:

1) $\emptyset, \Omega \in \mathcal{F}$;

2) $A \in \mathcal{F} \Longrightarrow A^c \in \mathcal{F}$;

3) $A, B \in \mathcal{F} \Longrightarrow A \cup B \in \mathcal{F}$.

Definizione A.1.2. Sia Ω un insieme e sia $\mathcal{F} \subset \mathcal{P}(\Omega)$. $\mathcal{F}$ si dice $\sigma-$*algebra di parti* se:

1) $\emptyset, \Omega \in \mathcal{F}$;

2) $A \in \mathcal{F} \Longrightarrow A^c \in \mathcal{F}$;

3) $(A_n)_{n\geq 0} \subset \mathcal{F} \Longrightarrow \bigcup_{n=0}^{\infty} A_n \in \mathcal{F}$.

Gli elementi di $\mathcal{F}$ si dicono *eventi* mentre la coppia $(\Omega, \mathcal{F})$ si dice *spazio misurabile*.

Definizione A.1.3. Sia $\mathcal{F}$ una σ-algebra di parti di un insieme Ω la funzione $\mathbb{P} : \mathcal{F} \to [0, 1]$ si dice *finitamente additiva* se:

i) $\mathbb{P}(\Omega) = 1$;

ii) Dati $A, B \in \mathcal{F}$ eventi disgiunti, allora $\mathbb{P}(A \cup B) = \mathbb{P}(A) + \mathbb{P}(B)$.

Definizione A.1.4. Sia $\mathcal{F}$ una σ-algebra di parti di un insieme Ω la funzione $\mathbb{P} : \mathcal{F} \to [0, 1]$ si dice *probabilità* se:

i) $\mathbb{P}(\Omega) = 1$;

ii) Data $(A_n)_{n\geq 0} \subset \mathcal{F}$ una successione di eventi a due a due disgiunti abbiamo che $\mathbb{P}(\bigcup_{n=0}^{\infty} A_n) = \sum_{n=0}^{\infty} \mathbb{P}(A_n)$.

La terna $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ è detto *spazio di probabilità*.

Proposizione A.1.5. Sia $\mathcal{F}$ una σ-algebra di parti di un insieme Ω e sia $\mathbb{P} : \mathcal{F} \to [0, 1]$ finitamente additiva (e tale che $\mathbb{P}(\Omega) = 1$). Sono equivalenti le seguenti proprietà:

a) $\mathbb{P}$ è σ-additiva;

b) se $(A_n)_{n\geq 1}$ è una successione crescente di insiemi, posto $A = \cup_{n\geq 1} A_n$, si ha $\lim_{n\to\infty} \mathbb{P}(A_n) = \mathbb{P}(A)$;

c) se $(A_n)_{n\geq 1}$ è una successione decrescente di insiemi, posto $A = \cap_{n\geq 1} A_n$, si ha $\lim_{n\to\infty} \mathbb{P}(A_n) = \mathbb{P}(A)$.

Siano dati uno spazio di probabilità $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ e uno spazio misurabile $(E, \mathcal{E})$, diamo le seguenti definizioni

Definizione A.1.6. Una funzione $X : (\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P}) \to (E, \mathcal{E})$ si dice *variabile aleatoria* se $\forall B \in \mathcal{E}$ si ha $X^{-1}(B) \in \mathcal{F}$.

Definizione A.1.7. Sia X una variabile aleatoria, si definisce *speranza* o *valore atteso* la seguente quantità $\mathbb{E}[X] = \int_\Omega X(\omega) d\mathbb{P}(\omega)$.

A.2 Speranza condizionale

Consideriamo uno spazio di probabilità $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ e sia $\mathcal{E} \subseteq \mathcal{F}$. Indichiamo con $L^1(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$, l'insieme delle variabili aleatorie a valori reali che hanno il modulo del valore atteso finito.

Definizione A.2.1 (Speranza Condizionale). Data $X \in L^1(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$, esiste (unica a meno di equivalenza) una v.a. Y $\mathcal{E}$-misurabile tale che si abbia, per ogni $A \in \mathcal{E}$, $\int_A X d\mathbb{P} = \int_A Y d\mathbb{P}$. Questa Y è chiamata la *speranza condizionale* di X rispetto alla σ-algebra $\mathcal{E}$ ed è indicata $Y = \mathbb{E}[X \mid \mathcal{E}]$

La speranza condizionale gode delle seguenti proprietà:

a) $\mathbb{E}[X] = \mathbb{E}[\mathbb{E}[X \mid \mathcal{E}]]$;

b) $\mathbb{E}[aX + Y \mid \mathcal{E}] = a\mathbb{E}[X \mid \mathcal{E}] + \mathbb{E}[Y \mid \mathcal{E}]$;

c) se $X \leq Y$ q.c., allora $\mathbb{E}[X \mid \mathcal{E}] \leq \mathbb{E}[Y \mid \mathcal{E}]$ q.c.;

d) se X è $\mathcal{E}$-misurabile, $\mathbb{E}[X \mid \mathcal{E}] = \mathbb{E}[X]$;

e) se X è indipendente da $\mathcal{E}$, $\mathbb{E}[X \mid \mathcal{E}] = \mathbb{E}[X]$;

f) se $\mathcal{G} \subseteq \mathcal{E} \subseteq \mathcal{F}$, $\mathbb{E}[X \mid \mathcal{E}|\mathcal{G}] = \mathbb{E}[X \mid \mathcal{G}]$;

g) se Y è $\mathcal{E}$-misurabile e limitata, $\mathbb{E}[XY \mid \mathcal{E}] = Y\mathbb{E}[X \mid \mathcal{E}]$;

h) se $X_n \to X$ q.c., allora $\mathbb{E}[X_n \mid \mathcal{E}] \to \mathbb{E}[X \mid \mathcal{E}]$ q.c..

Appendice B

Complementi di analisi e calcoli

B.1 Costante di Eulero-Mascheroni

Proposizione B.1.1. La costante di Eulero-Mascheroni, indicata con γ è definita in questo modo

$$\gamma := \lim_{n\to\infty}(\sum_{k=1}^{n}\frac{1}{k} - \ln n)$$

.

Dimostrazione. Proviamo che effettivamente la successione $(x_n)_{n\geq 1}$ è una successione convergente, dove

$$x_n = \sum_{k=1}^{n}\frac{1}{k} - \ln n$$

.

$$\begin{aligned}
\lim_{n\to\infty}\left(\sum_{k=1}^{n}\frac{1}{k} - \ln n\right) &= \lim_{n\to\infty}\left(\sum_{k=1}^{n}\frac{1}{k} + \sum_{k=1}^{n-1}(\ln k - \ln(k+1))\right) \\
&= \lim_{n\to\infty}\left(\frac{1}{n} + \sum_{k=1}^{n-1}\left(\ln\left(\frac{k}{k+1}\right) + \frac{1}{k}\right)\right) \\
&= \sum_{k=1}^{\infty}\left(\frac{1}{k} - \ln\left(\frac{k+1}{k}\right)\right).
\end{aligned}$$

Adesso proviamo che l'ultima somma converge, infatti dalle seguenti disuguaglianze

$$\frac{1}{k} - \ln\left(\frac{k+1}{k}\right) < \frac{1}{k^2} \Longleftrightarrow k < k^2\ln\left(\frac{k+1}{k}\right) + 1$$

e questo è sicuramente vero per $k \geq 1$. Dunque poiché

$$\sum_{k=1}^{\infty}\frac{1}{k^2} \text{ converge } \Longrightarrow \sum_{k=1}^{\infty}\left(\frac{1}{k} - \ln\left(\frac{k+1}{k}\right)\right) \text{ converge}$$

e chiamiamo γ il limite della successione.

□