

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA

ARTHUR MIRANDA DO ESPÍRITO SANTO

UMA INTRODUÇÃO AO  
MODELO DE CHEMOTAXIS

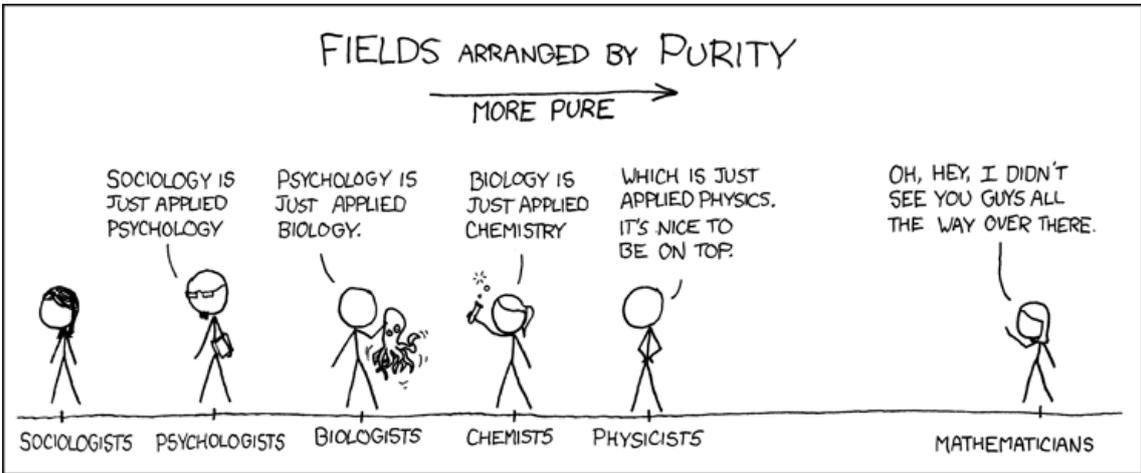
MONOGRAFIA APRESENTADA AO INSTITUTO DE MATEMÁTICA  
E ESTATÍSTICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO PARA  
A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE BACHAREL EM MATEMÁTICA  
APLICADA E COMPUTACIONAL

ORIENTADOR: SÉRGIO MUNIZ OLIVA

DEZEMBRO DE 2010

## Agradecimento

Agradeço ao meu pai Adelson Oliveira e minha mãe Hilde Miranda pelo apoio incommensurável que me forneceram nos últimos vinte anos.



# Sumário

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | Introdução.....  | 5  |
| 2     | O Modelo.....  | 8  |
| 2.1   | As variações do Modelo .....                             | 10 |
| 2.1.1 | O modelo mínimo [M1] .....                               | 10 |
| 2.1.2 | Sensibilidade dependente de sinal [M2a] e [M2b] .....    | 11 |
| 2.1.3 | Sensibilidade dependente de densidade [M3a] e [M3b]..... | 13 |
| 2.1.4 | Amostragem não-local [M4].....                           | 14 |
| 2.1.5 | Difusão não-linear [M5].....                             | 14 |
| 2.1.6 | Produção de sinal saturada [M6] .....                    | 15 |
| 2.1.7 | Modelos de gradientes não-lineares [M7] .....            | 15 |
| 2.1.8 | O modelo de cinética celular [M8] .....                  | 16 |
| 2.2   | Resumo .....   | 17 |
| 3     | Algumas Simulações Numéricas.....                        | 18 |
| 4     | Referências .....  | 25 |

## Resumo do Trabalho

Esta monografia pretende dar continuidade ao estudo de equações diferenciais parciais do curso de graduação por meio de uma aplicação direta, o modelo de *Chemotaxis*. Esse modelo procura descrever o movimento de células biológicas ou organismos que respondem a gradientes químicos. O trabalho é centrado em um modelo mínimo, estritamente linear, apresentando dez variantes do modelo, cada qual incluindo um único parâmetro adicional que, sob o limite apropriado, reduz o sistema ao modelo mínimo. Essas variações são definidas baseadas em realismo biológico adicional. Finalmente, algumas simulações numéricas foram realizadas com o uso do software Mathematica.

Palavras-chave: chemotaxis, equações diferenciais parciais, biomatemática, simulação numérica

## Abstract

This paper is intended to give continuity to an undergraduate course of Partial Differential Equations by studying one direct application, the Chemotaxis model. This model describes the movement of biological cells or organisms that respond to chemical gradient signals. The work is centered in a minimal model, strictly linear, and then presents nine variations of this basic model. Each variation includes a new parameter that, under the correct limit, reduces itself to the minimal mode. Those variations are based in additional biological realism. Finally, some numerical simulations were realized with the software Mathematica.

Keywords: chemotaxis, partial differential equations, mathematical biology, numerical simulation

# 1 Introdução

A habilidade dos organismos de se locomover é essencial para sua sobrevivência em ambientes complexos. Esta locomoção normalmente é feita através da interpretação de diversos sinais externos e da reação a eles. Da mesma forma que um inseto macho é atraído a uma fêmea através de feromônios, ou uma borboleta é atraída a uma flor através do odor, muitos organismos (primariamente, mas não unicamente, unicelulares) e células de organismos multicelulares são atraídos a seus alvos ou repelidos de certas substâncias químicas através da *chemotaxis*.

Especificamente, *chemotaxis* é o movimento de células e organismos direcionado em resposta a gradientes químicos. O químico envolvido é chamado de *chemoattractant* ou *chemorepellent*, respectivamente relativos a chemotaxis positiva (movimento em direção à fonte química) ou chemotaxis negativa (movimento se afastando da fonte química).

Esta definição envolve três categorias de movimentos mais específicos

- 1- A definição original de chemotaxis: uma mudança na direção do movimento resultado do alinhamento ativo do eixo da célula de acordo com um gradiente químico. Células com movimento ameboide (e.g. glóbulos brancos) normalmente seguem este mecanismo.
- 2- Uma resposta fóbica: um decrescimento na velocidade linear em resposta a um estímulo químico, seguido por uma mudança de direção. Algumas bactérias (e.g. *Rhodobacter sphaerooides*) seguem este mecanismo.
- 3- Klinokinesis: uma mudança na frequência nas mudanças direcionais espontâneas em resposta a um estímulo químico. Algumas bactérias (e.g. *E. coli*) seguem este mecanismo.

O resultado da chemotaxis positiva seria uma acumulação das células ou organismos em uma região com maior concentração do chemoattractant. Já o resultado da chemotaxis negativa seria uma dispersão das células ou organismos de uma região com maior concentração do chemorepellent.

Alguns exemplos para chemotaxis em células de organismos multicelulares encontram-se na lista a seguir:

- Espermatozoides são atraídos por substâncias químicas emitidas pela camada externa do óvulo.
- Durante o desenvolvimento embrionário, tem papel crucial em organizar o posicionamento das células; por exemplo, durante a gastrulação e na padronização do sistema nervoso.
- No organismo adulto, direciona a migração de células imunológicas a locais de inflamação e fibroblastos em regiões feridas para iniciar a cura.
- Os mesmos mecanismos são utilizados durante o crescimento do câncer, permitindo células tumorosas a invadir o ambiente em volta ou estimular o crescimento de novas veias (angiogênese).

Em organismos unicelulares, podemos citar os exemplos:

- A mecânica e processos de sinalização que regulam a chemotaxis em bactérias, como *E. coli*.
- O ciclo de vida de *Dictyostelium discoideum*.

Por fim, mesmo com as bases fisiológicas e bioquímicas menos compreendidas, a chemotaxis representa um importante papel na locomoção de organismos multicelulares. Para este caso, podemos citar os exemplos:

- No nemátodo *C. elegans* em resposta a sinais externos
- Na mosca-da-fruta *Drosophila melanogaster*, que se locomove através de gradientes de odores atrativos durante a busca por alimento
- Mariposas-macho seguem gradientes de feromônios liberados pela fêmea durante o acasalamento.

Substâncias químicas não são os únicos estímulos percebidos por células e organismos. Alguns exemplos estão citados na **Tabela 1**.

**Tabela 1 - Nomenclatura de movimentos direcionados em resposta a estímulos variados**

| <b>Termo</b>                       | <b>Estímulo</b>        | <b>Exemplos de Espécies Responsivas</b>   |
|------------------------------------|------------------------|---|
| <b>Chemotaxis</b>                  | Químico                | Bactérias, archaea, amebas, glóbulos brancos, espermatozoides.                                |
| <b>Elasticotaxis</b>               | Força elástica         | Bactérias <i>gliding</i> ( <i>Myxococcus xanthus</i> )  |
| <b>Electrotaxis</b>                | Campo elétrico         | Amebas  |
| <b>Galvanotaxis</b>                | Corrente elétrica      | Bactérias, espermatozoides  |
| <b>Geotaxis ou Gravitaxis</b>      | Gravidade              | Bactérias, ciliados ( <i>Paramecium</i> ) e flagelados.                                       |
| <b>Magnetotaxis</b>                | Campo Magnético        | Bactérias   |
| <b>Phototaxis</b>                  | Luz                    | Bactérias, archaea, amebas, flagelados.   |
| <b>Thermotaxis</b>                 | Temperatura            | Bactérias, ciliados, amebas, nematoides, espermatozoides, células trofoblásticas, leucócitos. |
| <b>Thigmotaxis ou Mechanotaxis</b> | Toque, força mecânica. | Ciliados, flagelados, células endotélicas.  |

Este trabalho preocupa-se primariamente com as respostas a gradientes químicos (*chemotaxis*).

## 2 O Modelo

O modelo matemático proposto pelas equações de Keller e Segel propõe quatro equações reação-difusão-advecção. Estas podem ser resumidas para um modelo com as funções  $u$  e  $v$  que formam a base do estudo do trabalho, cuja forma geral é:

$$\begin{cases} u_t = \nabla(k_1(u, v)\nabla u - k_2(u, v)u\nabla v) + k_3(u, v) \\ v_t = D_v\Delta v + k_4(u, v) - k_5(u, v)v \end{cases}$$

Nestas equações, temos:

- $u$ : representa a densidade de organismos num determinado domínio  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$  ;
- $v$ : representa a concentração do sinal químico;
- $k_1$ : representa a difusividade das células (ou motilidade);
- $k_2$ : sensibilidade quimiotática;
- $k_3$ : crescimento e morte das células;
- $k_4$  e  $k_5$ : produção e degradação do sinal químico.

Embora haja abordagens estocásticas e discretas, o modelo contínuo determinístico criado por Keller e Segel se tornou o método em vigor para o comportamento quimiotático de sistemas biológicos a nível de população. Horstmann considera cinco métodos para rever as equações propostas.

1. Argumentos com base na lei de Fourier e na lei de Fick
2. Abordagens com passeio aleatório viesado
3. Sistemas de partículas interagindo
4. Equações de Transporte
5. Processos Estocásticos

Equações do tipo Keller-Segel são muito utilizadas para representar fenômenos quimiotáticos pois capturam fenômenos importantes, tem uma natureza intuitiva e tem certa tratabilidade numérica e analítica. Para ilustrar o uso destas equações, alguns exemplos:

- Em resposta à falta de alimento, o *Dictyostelium discoideum* inicia um processo de agregação conduzido pela migração ao químico *cAMP*;
- A compreensão de formação de padrões em células de embriões, como a formação e a dinâmica da linha primitiva do embrião;
- Padrões de pigmentação em cobras e peixes;
- Colonização e migração de células na crista neural (formação da rede nervosa)
- Resposta inflamatória de leucócitos a infecção bacterial numa câmara de Boyden.
- Agregação quimiotática de micróglitos pode fornecer uma base mecânica para a formação de placas senis durante o curso do mal de Alzheimer
- Crescimento de tumores, incluindo a migração de células cancerosas invasivas, angiogênese induzida por tumores, e invasão macrófagas em tumores.
- No âmbito ecológico, modelos como presa-predador, a dinâmica espacial nos ataques de besouros de pinheiros e até em pastoreios de rebanhos.

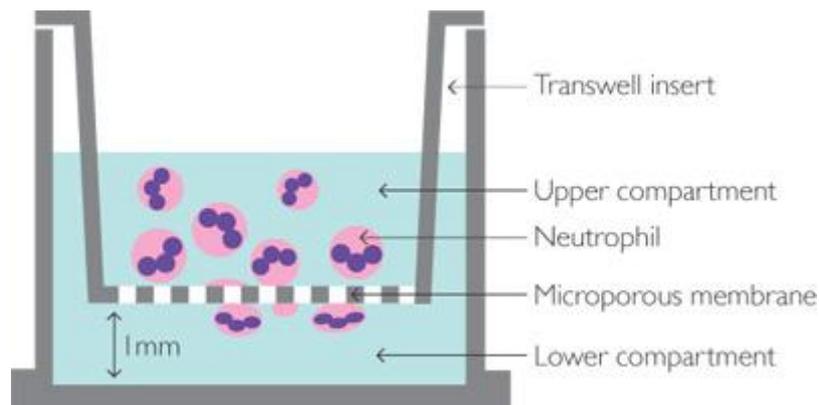


Figura 1 - Câmara de Boyden

## 2.1 As variações do Modelo

Os modelos descritos por Hiller e Painter podem ser resumidos da seguinte forma para a equação de Keller-Segel

$$\begin{cases} u_t = \nabla(D(u)\nabla u - A(u)B(v)C(\nabla v)) + f(u) \\ v_t = \Delta v + u g(u) - v \end{cases}$$

Assumimos,  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$  e uma condição de fronteira de fluxo nulo, ou seja

$$\vec{n} \cdot u_t = \vec{n} \cdot v_t = 0$$

onde  $\vec{n}$  é a normal exterior a  $\partial\Omega$ . Nos modelos estudados, é suposto que a proliferação/morte de células é independente do sinal químico. Definimos *o potencial quimiotático*  $\phi(v)$  como a primitiva de  $B(v)$  tal que  $B(v)\nabla v = \nabla\phi$ .

### 2.1.1 O modelo mínimo [M1]

Baseando-se em um passeio aleatório viesado, supomos que uma partícula (no caso, uma célula) executa saltos de largura  $h$  constante para esquerda ou para a direita num reticulado unidimensional. Assumindo que as partículas não interagem diretamente, obtemos um espaço discreto (contínuo no tempo) com equação de evolução para a densidade da partícula  $u(x, t)$  na posição  $x$  e no tempo  $t$  e com probabilidade  $T_x^\pm$  de sair de  $x$  e ir para  $x + h$ :

$$u_t = T_{x-h}^+ u(x-h, t) - (T_x^+ + T_x^-)u(x, t) + T_{x+h}^- u(x+h, t)$$

No caso da chemotaxis, escolhemos  $T_x^\pm = a + b(v(x \pm h, t) - v(x, t))$ , um valor linearmente dependente da concentração do sinal químico. Substituindo na equação, expandindo os termos em potências de  $h$  e escalonando  $t = \alpha T$ , temos

$$u_t = \lambda h^2 (au_x - 2bv_x)_x + O(h^4)$$

Como os limites  $\lim_{h \rightarrow 0, \lambda \rightarrow \infty} \alpha \lambda h^2 = D_u$  e  $\lim_{h \rightarrow 0, \lambda \rightarrow \infty} 2b\lambda h^2 = \chi_u$  existem, temos

$$u_t = (D_u u_x - \chi_u u v_x)_x$$

No caso multi-dimensional,

$$\begin{aligned}u_t &= \nabla(D_u \nabla u - \chi_u u \nabla v) \\v_t &= D_v \Delta v + \mu u - \delta v\end{aligned}$$

E através da reparametrização (técnica de não-dimensionalização) removemos alguns parâmetros e obtemos

$$\begin{aligned}u_t &= \nabla(D \nabla u - \chi u \nabla v) \\v_t &= \Delta v + u - v\end{aligned}$$

Via redimensionalização, obtemos um estado estacionário  $(u,v) = (1,1)$

Este modelo apresenta o fato de que seus aspectos qualitativos dependem estritamente da dimensão que o tratamos. As soluções existem globalmente se a dimensão da variável espacial é 1. Entretanto, em dimensão 2, a existência global possui um limiar, fora deste limite as soluções explodem em tempo finito.

Este limiar é, entretanto, um obstáculo no estudo de estados subsequentes ao estado de agregação. Em bactérias como *Salmonella typhimurium* e *E. coli*, a agregação é apenas o primeiro passo numa sequência de estados. Para modelar os estágios seguintes a agregação, é necessário modificar o modelo de tal maneira que permita formação de padrões sem explodir. Estas modificações são chamadas regularizações do modelo, e cada uma delas adiciona realismo biológico ao modelo mínimo. Note que todas as variações dependem de um parâmetro, e que passando o limite apropriado tornam-se o modelo mínimo.

### 2.1.2 Sensibilidade dependente de sinal [M2a] e [M2b]

A resposta quimiotática é mediada através de detecção externa de um sinal químico e sua transdução internamente. Uma vez internalizado o sinal, o resultado não somente gera uma resposta motora, mas também afeta outras sensibilidades, como o controle do sinal, e a produção ou degradação de receptores. Assim, o sinal químico influencia diretamente no comportamento do modelo. Dois dos modelos mais usados para representar essa complexidade são:

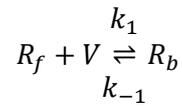
### O modelo receptor [M2a]

$$\begin{aligned}u_t &= \nabla \left( D \nabla u - \frac{\chi u}{(1 + \alpha v)^2} \nabla v \right) \\v_t &= \Delta v + u - v\end{aligned}$$

com potencial

$$\phi_1(v) = \frac{\beta v}{\alpha v + 1}$$

Note que, no caso do modelo [M2a], temos que, à medida que  $\alpha$  se aproxima de 0, o modelo se aproxima do modelo mínimo [M1]. Este modelo deriva da seguinte reação:



onde V representa uma molécula de sinal químico, Rf um receptor livre e Rb um receptor ocupado.

### O modelo logístico [M2b]

$$\begin{aligned}u_t &= \nabla \left( D \nabla u - \chi u \frac{1 + \beta}{v + \beta} \nabla v \right) \\v_t &= \Delta v + u - v\end{aligned}$$

Com potencial

$$\phi_2(v) = (1 + \beta) \ln(v + \beta)$$

Para o modelo logístico temos novamente um estado estacionário (1,1) e obtemos o modelo mínimo [M1] à medida que  $\beta$  cresce indefinidamente. Para  $\beta = 0$ , obtemos a sensibilidade quimiotática “logística”, com um problema inerente de que a dinâmica do movimento será dominada pelo termo do sinal químico,  $v \rightarrow 0$ , quando na verdade, pouco sinal químico não deveria influenciar no movimento. Este problema é abrandado simplesmente impondo  $\beta > 0$ .

### 2.1.3 Sensibilidade dependente de densidade [M3a] e [M3b]

Assumindo que as células possuem um volume finito não-nulo, e que a ocupação de uma área limita outras células de ocuparem-na. Introduzindo a função  $q(u)$  (que descreve a probabilidade de encontrar espaço dada a densidade local  $u$ ).

$$T_x^\pm = q(u(x \pm h)) \left( a + b(v(x \pm h, t) - v(x, t)) \right)$$

E da mesma maneira que procedemos anteriormente passando o limite e não-dimensionalizando, obtemos o modelo:

#### Preenchedor de volume

$$\begin{aligned} u_t &= \nabla(D(q - uq_u)\nabla u - \chi u q(u)\nabla v) \\ v_t &= \Delta v + u - v \end{aligned}$$

Usando uma função  $q$  dada por  $q(u) = 1 - \frac{u}{\gamma}$ , onde  $\gamma \geq 1$  representa a máxima densidade de células, obtemos o primeiro modelo preenchedor de volume [M3a]:

$$\begin{aligned} u_t &= \nabla\left(D\nabla u - \chi u\left(1 - \frac{u}{\gamma}\right)\nabla v\right) \\ v_t &= \Delta v + u - v \end{aligned}$$

Novamente, obtemos o modelo mínimo à medida de  $\gamma$  se aproxima do infinito, correspondendo a permissão de um número ilimitado de células no mesmo local.

Outro modelo dependente de densidade é [M3b], em que temos a premissa de que a velocidade do movimento das células diminuirá quando a densidade aumentar em determinado local. É usada comumente a função  $A(u) = \frac{u}{1+\epsilon u}$  e obtemos (através de não-dimensionalização) [M3b]:

$$\begin{aligned} u_t &= \nabla\left(D\nabla u - \chi\left(\frac{u}{1+\epsilon u}\right)\nabla v\right) \\ v_t &= \Delta v + u - v \end{aligned}$$

cujos limite  $\epsilon \rightarrow 0$  reduz o modelo ao modelo mínimo.

### 2.1.4 Amostragem não-local [M4]

Definimos o *gradiente não-local* para um raio  $\rho$  constante como

$$\nabla_{\rho}^{\circ} v(x, t) = \frac{n}{\omega \rho} \int_{S^{n-1}} \sigma v(x + \rho \sigma, t) d\sigma$$

Aqui  $\omega$  é o volume de  $S^{n-1}$ , a superfície esférica de dimensão  $n-1$ . O gradiente não-local descreve o efeito do sinal químico sobre uma amostra de raio  $\rho$  no entorno de um ponto e detecta a direção dominante do sinal. Certas células (como o *Dictyostelium discoideum*) conseguem detectar e responder a pequenos gradientes na extensão de sua superfície, enquanto que outras (como *E. coli*) detectam um gradiente através de amostragem da concentração em diferentes instantes, modificando seu movimento de acordo. Obtemos, assim, o modelo, como derivado na referência [3]

$$\begin{aligned} u_t &= \nabla(D\nabla u - \chi u \nabla_{\rho}^{\circ} v) \\ v_t &= \Delta v + u - v \end{aligned}$$

### 2.1.5 Difusão não-linear [M5]

Até o momento, o termo de difusão dos modelos possui um multiplicador  $D$  constante. Em diversas pesquisas é possível encontrar, contudo, uma dependência não-linear na densidade das células ou na concentração do sinal químico. No modelo [M3a], tínhamos um termo não linear para  $D(u)$ , que foi reduzido a uma constante quando escolhemos a função  $q(u) = 1 - \frac{u}{\gamma}$ , pois  $q - u q_u = 1 - \frac{u}{\gamma} - u \left(-\frac{1}{\gamma}\right) = 1$ .

Atualmente, o uso de difusão não-linear nos modelos é comum em estudos de ecologia, usado pra descrever movimentos induzidos pela população. O modelo [M5] aqui apresentado foi desenvolvido por Kowalczyk em [6] e  $D(u) = u^n$ , ou seja, a taxa de difusão aumenta com o aumento na densidade. Obtemos [M5] com um estado estacionário (1,1):

$$\begin{aligned} u_t &= \nabla(Du^n \nabla u - \chi u \nabla v) \\ v_t &= \Delta v + u - v \end{aligned}$$

Novamente, à medida que  $n \rightarrow 0$ ,  $u^n \rightarrow 1$  e voltamos ao modelo mínimo.

### 2.1.6 Produção de sinal saturada [M6]

Como o nome sugere, e assim como proposto em [M2a] e em [M2b], o sinal químico eventualmente é saturado com a densidade de células. Intuitivamente, isso previne uma produção excessiva de *chemoattractant* com o aumento de densidade. O estudo do movimento do nemátodo *Caenorhabditis elegans* leva em conta esta variável. Este modelo é discutido em [7]

$$\begin{aligned} u_t &= \nabla(D\nabla u - \chi u \nabla v) \\ v_t &= \Delta v + \frac{u}{1 + \phi u} - v \end{aligned}$$

Reduz-se ao modelo mínimo quando  $\phi \rightarrow 0$ .

### 2.1.7 Modelos de gradientes não-lineares [M7]

Este modelo visa resolver o impasse de que a dependência linear no gradiente permite velocidades ilimitadas, situação irreal no comportamento de células que possuem, obviamente uma velocidade máxima. Para o caso da bactéria *E Coli*, a velocidade advectiva  $-k_2(u, v)v_x$  é substituída por uma forma dependendo não linearmente no gradiente de sinal, por exemplo, por  $v_0 \tanh\left(\frac{\sigma v_x}{(1+\kappa v)^2}\right)$ . A função  $\mathbf{F}_c$  deve satisfazer a hipótese de que  $c \rightarrow 0$  transforma o modelo no modelo minimal.

Um exemplo, logo, é  $F_c(\nabla v) = \frac{1}{c} \left( \tanh\left(\frac{c v_{x_1}}{1+c}\right), \tanh\left(\frac{c v_{x_2}}{1+c}\right), \dots, \tanh\left(\frac{c v_{x_n}}{1+c}\right) \right)$ .

O Modelo [M7] para este exemplo é

$$\begin{aligned} u_t &= \nabla(D\nabla u - \chi u \mathbf{F}_c(\nabla v)) \\ v_t &= \Delta v + u - v \end{aligned}$$

### 2.1.8 O modelo de cinética celular [M8]

O modelo de cinética celular pode representar sistemas como estágios de agregação do *Dictyostellum discoideum* quando a proliferação celular está em pausa, além de células durante angiogênese. Um exemplo para este caso, é usando a função logística  $ru(1 - u)$ , gerando o modelo [M8]

$$\begin{aligned}u_t &= \nabla(D\nabla u - \chi u \nabla v) + ru(1 - u) \\v_t &= \Delta v + u - v\end{aligned}$$

Note que a escolha de  $f(u)$  depende diretamente da situação abordada e como as células se movimentam independente do sinal químico. Para  $r \rightarrow 0$ , aproximamo-nos do modelo mínimo.

## 2.2 Resumo

Apresentamos na tabela a seguir, um resumo dos modelos discutidos com seus funcionais baseados no modelo de Keller-Segel.

| Modelo | $D(u)$ | $A(u)$                     | $B(v)$                             | $C(\nabla v)$  | $f(u)$      | $g(u)$                 |
|--------|--------|----------------------------|------------------------------------|--|-------------|------------------------|
| M1     | D      | u                          | $\chi$                             | $\nabla v$   | 0           | 1                      |
| M2a    | D      | u                          | $\frac{\chi}{(1 + \alpha v)^2}$    | $\nabla v$   | 0           | 1                      |
| M2b    | D      | u                          | $\chi \frac{\beta + 1}{\beta + v}$ | $\nabla v$   | 0           | 1                      |
| M3a    | D      | $u(1 - \frac{u}{\gamma})$  | $\chi$                             | $\nabla v$   | 0           | 1                      |
| M3b    | D      | $\frac{u}{1 + \epsilon u}$ | $\chi$                             | $\nabla v$   | 0           | 1                      |
| M4     | D      | u                          | $\chi$                             | $\nabla_{\rho}^{\circ} v$                                | 0           | 1                      |
| M5     | $Du^n$ | u                          | $\chi$                             | $\nabla v$   | 0           | 1                      |
| M6     | D      | u                          | $\chi$                             | $\nabla v$   | 0           | $\frac{1}{1 + \phi u}$ |
| M7     | D      | u                          | $\chi$                             | $\frac{1}{c} \tanh\left(\frac{c \nabla v}{1 + c}\right)$ | 0           | 1                      |
| M8     | D      | u                          | $\chi$                             | $\nabla v$   | $ru(1 - u)$ | 1                      |

### 3 Algumas Simulações Numéricas

Foi utilizado o recurso computacional Mathematica para simular numericamente alguns modelos, em dimensão 1.

Em todas as simulações, foram usadas as condições iniciais  $u(x,0) = 1$ , uma população celular uniformemente distribuída no intervalo  $(0,1)$ , e  $v(x,0) = 1 + 0.1e^{-10x^2}$ . Além disso, supôs-se fluxo nulo na fronteira do domínio.

#### Código em Mathematica

```
U = u[t, x];
V = v[t, x];
eqn1 = D[U, t] ==  $\delta$  (D[U, {x, 2}]) -  $\chi$  (D[U, x] D[V, x] + U D[V, {x, 2}]);
eqn2 = D[V, t] == D[V, {x, 2}] + U - V;
ini1 = u[0, x] == 1;
ini2 = v[0, x] == 1 + 0.1 Exp[-10 x^2];
fru1 = u(0,1)[t, 0] == 0;
fru2 = -u(0,1)[t, L] == 0;
frv1 = v(0,1)[t, 0] == 0;
frv2 = v(0,1)[t, L] == 0;
 $\chi$  = 5.0;
 $\delta$  = 0.1;
L = 1;
Sol = NDSolve[{eqn1, eqn2, fru1, fru2, frv1, frv2, ini1, ini2}, {u, v}, {t, 0, 10}, {x, 0, L}];
Table[Plot[Evaluate[v[t, x] /. Sol], {x, 0, L}], {t, {0, 0.5, 1, 10}}];
```

Note que as equações eqn1 e eqn2 variam para cada modelo especificado (neste caso estão para o modelo mínimo [M1])

Além disso, o parâmetro D da difusão foi renomeado para delta por motivo de conflito com a função D do Mathematica que é o operador de derivação.

## Modelo [M1]

Gráficos em diferentes instantes da função densidade  $u$

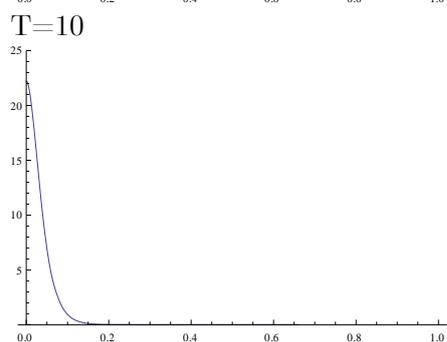
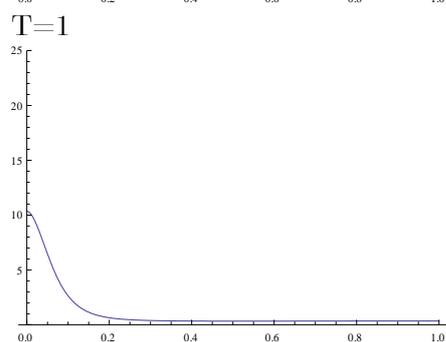
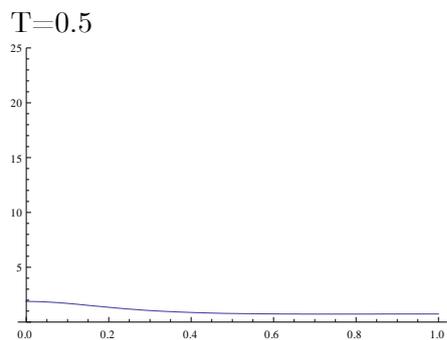
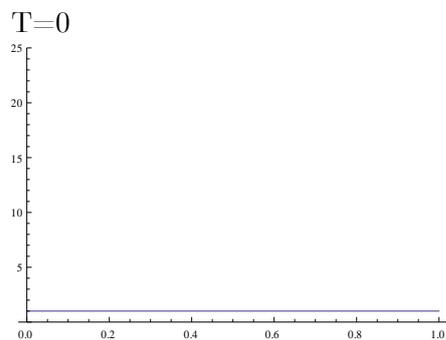
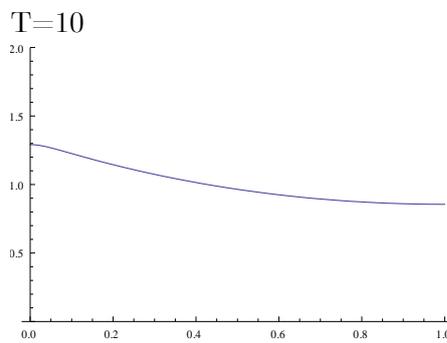
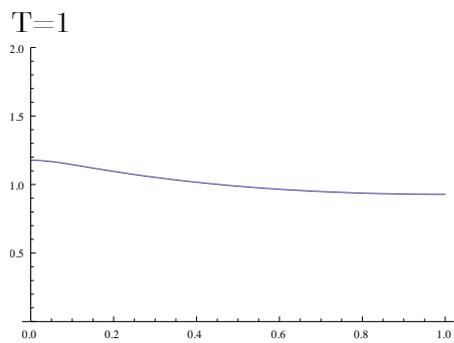
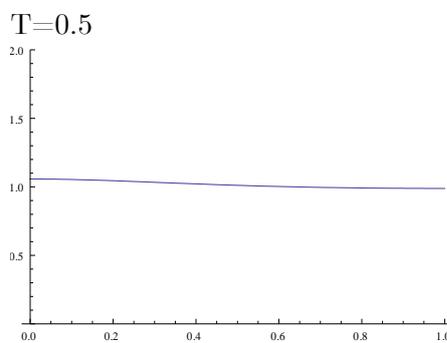
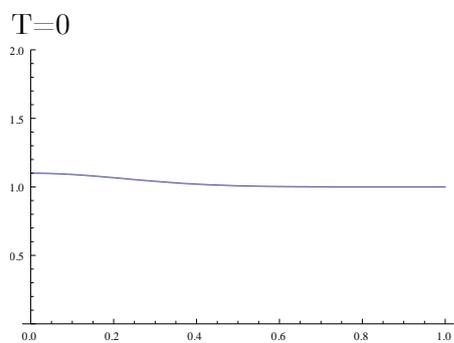


Gráfico em diferentes instantes da função do sinal químico  $v$



## Modelo [M2a]

Gráficos em diferentes instantes da função densidade  $u$  com  $\alpha = 0.01$

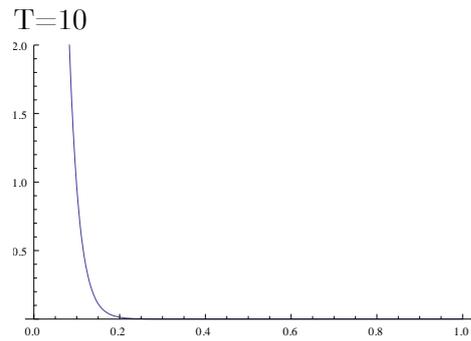
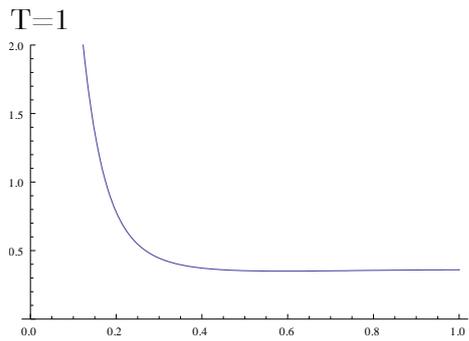
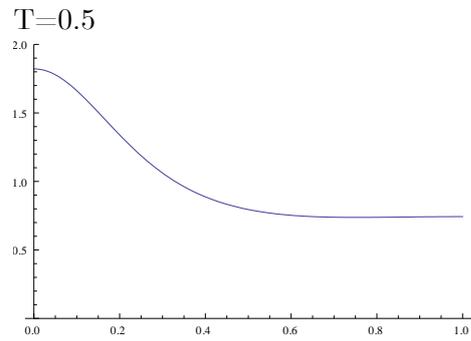
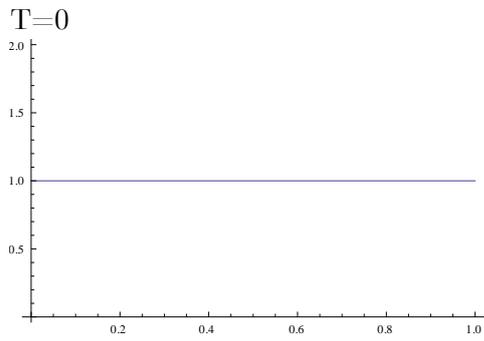
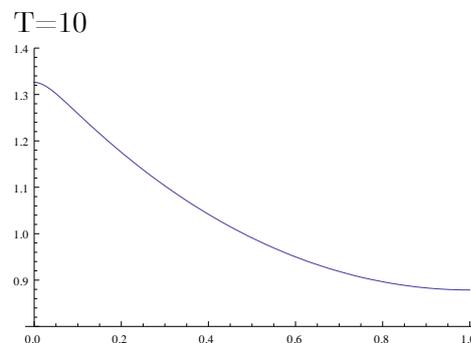
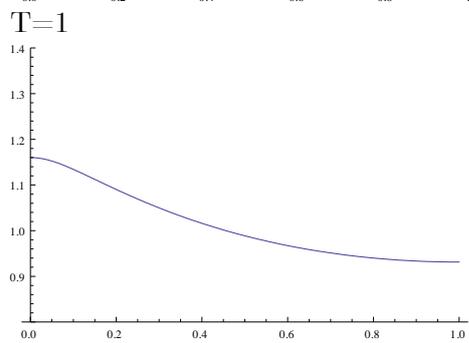
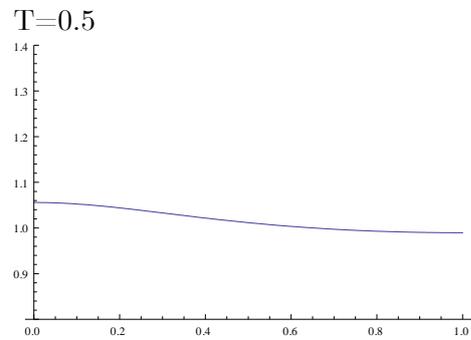
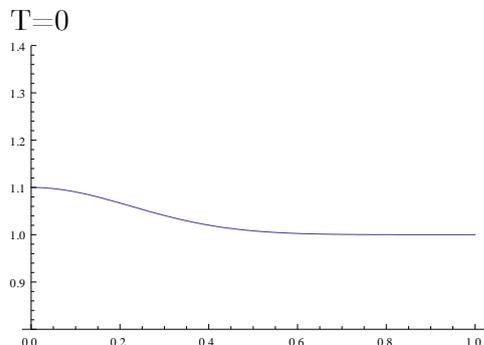


Gráfico em diferentes instantes da função do sinal químico  $v$



## Modelo [M2b]

Gráficos em diferentes instantes da função densidade  $u$  com  $\beta = 0.01$

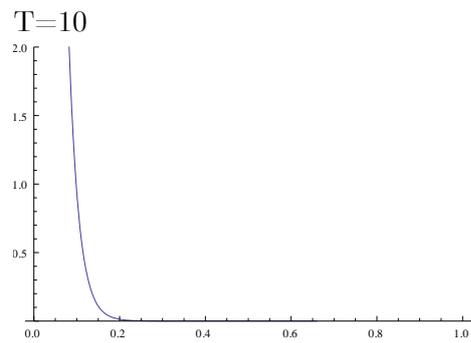
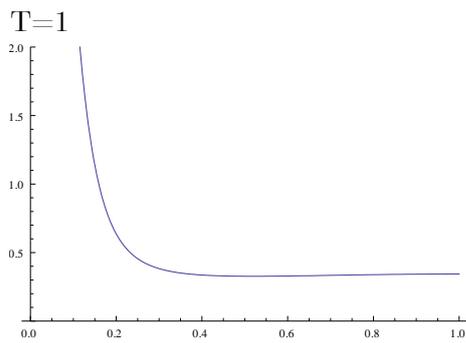
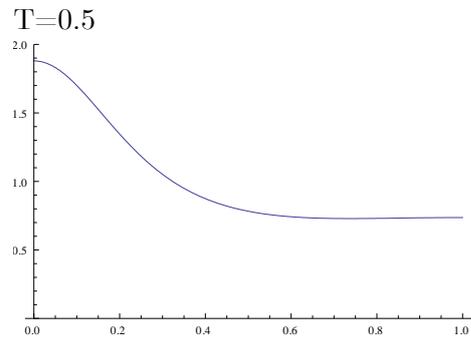
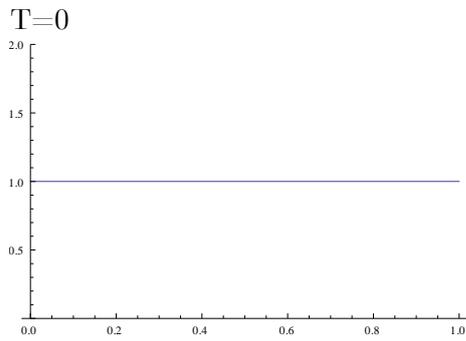
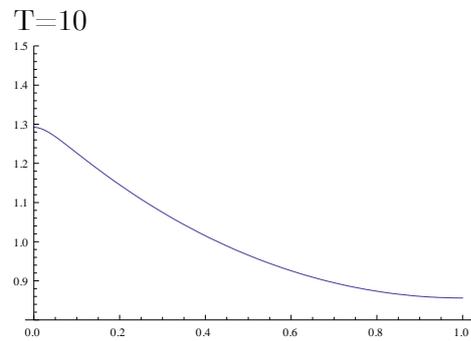
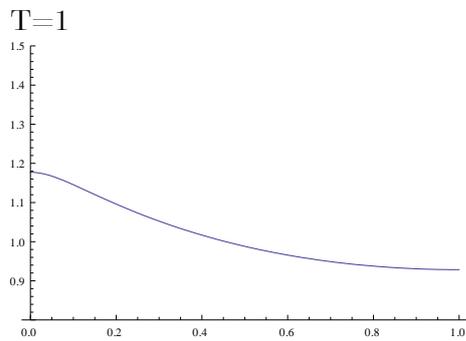
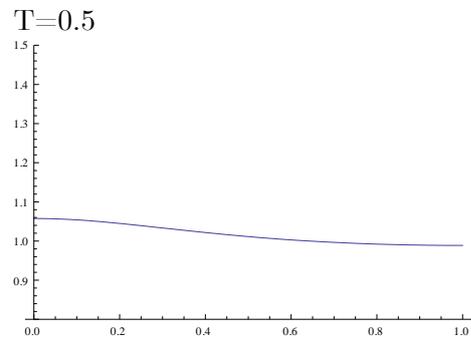
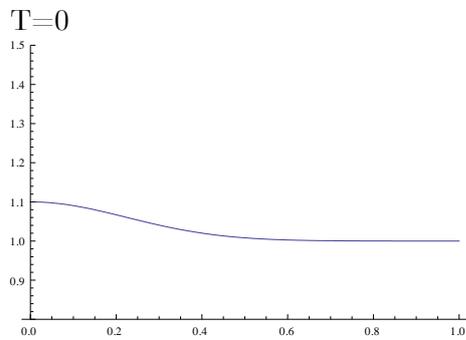
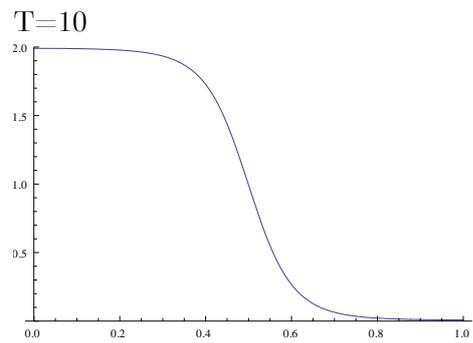
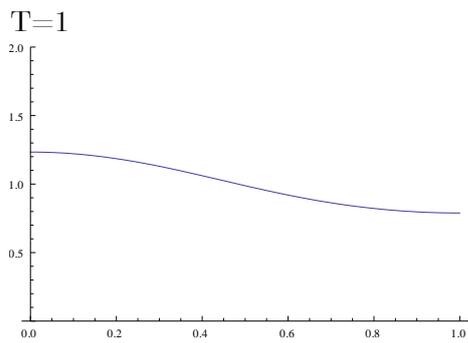
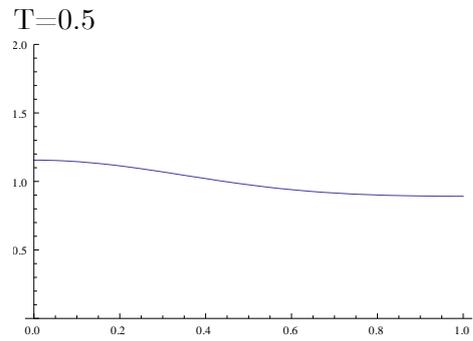
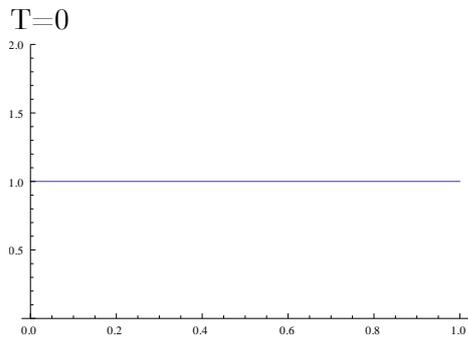


Gráfico em diferentes instantes da função do sinal químico  $v$



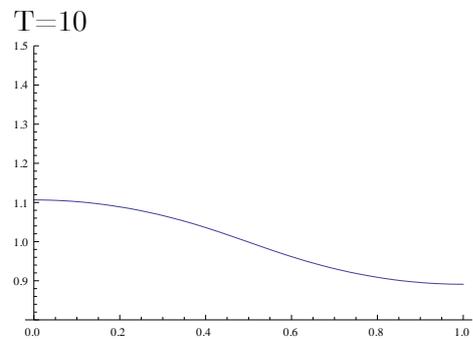
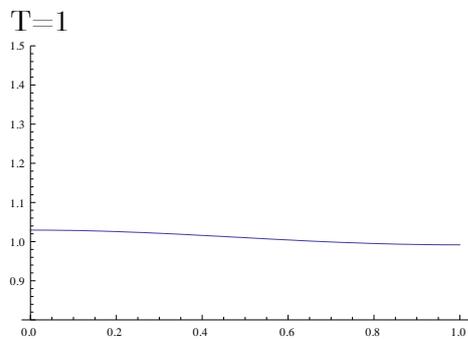
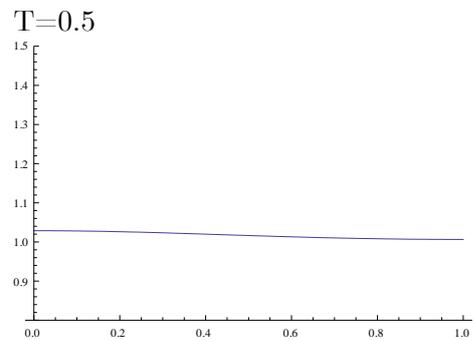
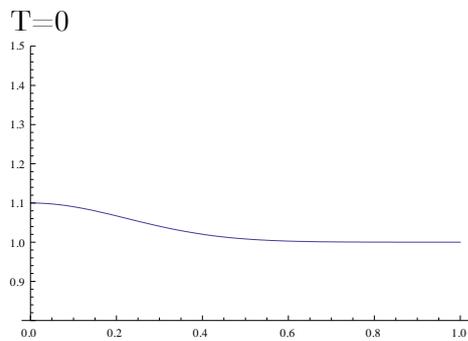
## Modelo [M3a]

Gráficos em diferentes instantes da função densidade  $u$  com  $\gamma = 2$



(neste caso temos a formação de um platô, justamente por muitas células não poderem ocupar o mesmo lugar no espaço)

Gráfico em diferentes instantes da função do sinal químico  $v$



## Modelo [M3b]

Gráficos em diferentes instantes da função densidade  $u$  com  $\epsilon = 3$

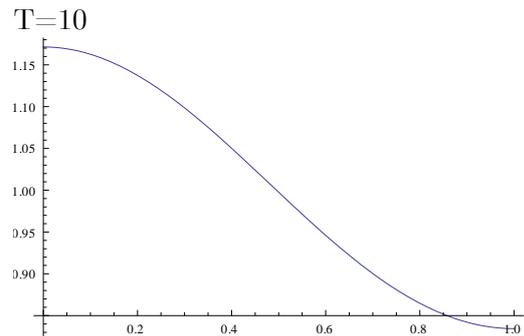
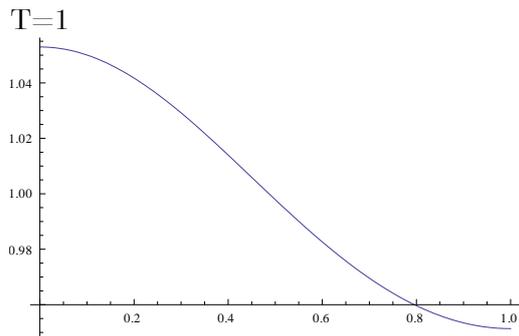
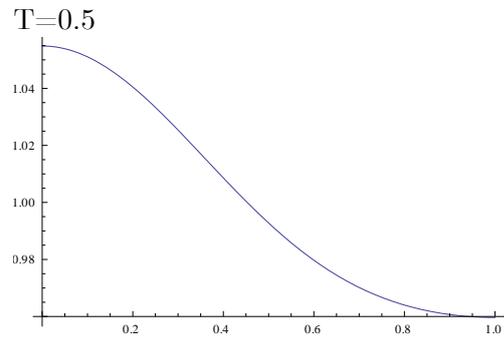
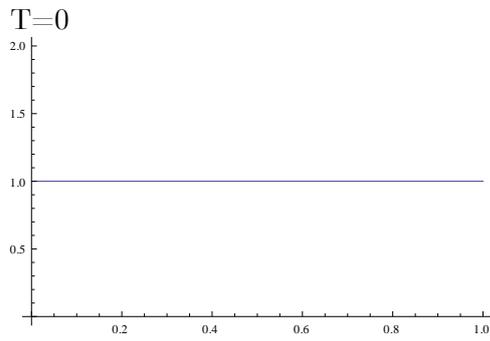
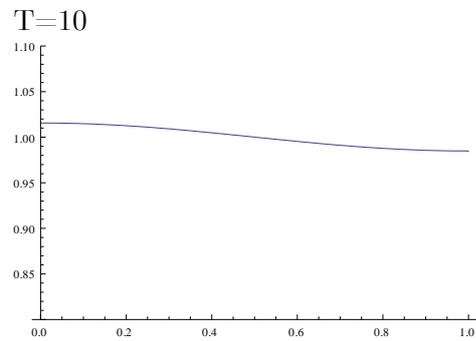
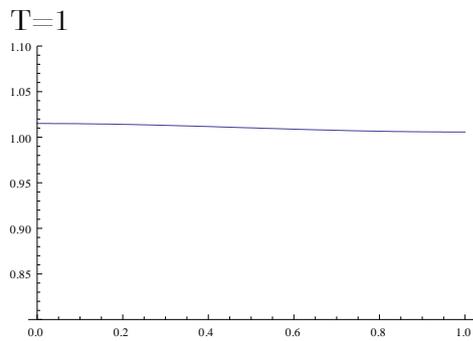
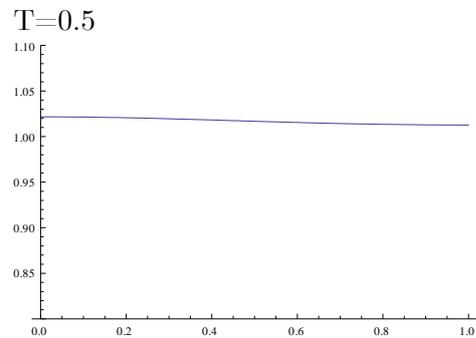
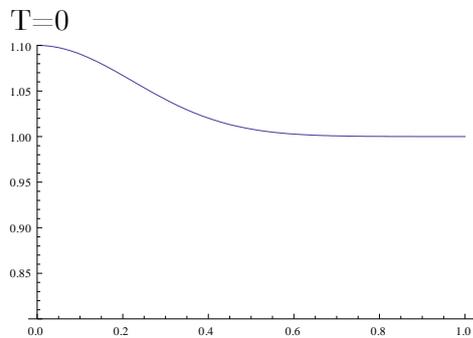


Gráfico em diferentes instantes da função do sinal químico  $v$



As equações para os modelos apresentados, em código Mathematica são

Modelo Mínimo [M1]

```
eqn1 = D[U, t] ==  $\delta$  D[(D[U, x]), x] -  $\chi$  (D[U, x] D[V, x] + U D[V, {x, 2}]);  
eqn2 = D[V, t] == D[V, {x, 2}] + U - V;
```

Modelo Receptor [M2a]

```
eqn1 = D[U, t] ==  $\delta$  D[(D[U, x]), x] -  $\chi$  (D[U / (1 +  $\alpha$  V) ^2, x] D[V, x] + U / (1 +  $\alpha$  V) ^2 D[V, {x, 2}]);  
eqn2 = D[V, t] == D[V, {x, 2}] + U - V;
```

Modelo Logístico [M2b]

```
eqn1 = D[U, t] ==  $\delta$  D[(D[U, x]), x] -  $\chi$  (D[U (1 +  $\beta$ ) / (V +  $\beta$ ), x] D[V, x] + U (1 +  $\beta$ ) / (V +  $\beta$ ) D[V, {x, 2}]);  
eqn2 = D[V, t] == D[V, {x, 2}] + U - V;
```

Modelo Preenchedor de Volume [M3a]

```
eqn1 = D[U, t] ==  $\delta$  D[(D[U, x]), x] -  $\chi$  (D[U (1 - U /  $\gamma$ ), x] D[V, x] + U (1 - U /  $\gamma$ ) D[V, {x, 2}]);  
eqn2 = D[V, t] == D[V, {x, 2}] + U - V;
```

Segundo Modelo Preenchedor de Volume [M3b]

```
eqn1 = D[U, t] ==  $\delta$  D[(D[U, x]), x] -  $\chi$  (D[U / (1 +  $\epsilon$  U), x] D[V, x] + U / (1 +  $\epsilon$  U) D[V, {x, 2}]);  
eqn2 = D[V, t] == D[V, {x, 2}] + U - V;
```

## 4 Referências

- [1] KELLER, E.F., SEGEL, L.A.: *Model for chemotaxis*. Journal of Theoretical Biology 30, 225–234 (1971)
- [2] HILLEN, T.; PAINTER, K.J.: *A user's guide to PDE Models for Chemotaxis*, Journal of Mathematical Biology (2007).
- [3] HILLEN, T., PAINTER, K., SCHMEISER, C.: *Global existence for chemotaxis with finite sampling radius*. Discr. Cont. Dyn. Syst. B 7(1), 125–144 (2007)
- [4] HORTSMANN, D.: *From 1970 until present: the Keller–Segel model in chemotaxis and its consequences*. I. Jahresberichte DMV 105(3), 103–165 (2003)
- [5] HUNSDORFER, W.; VERWER, J.G. : *Numerical solution of time-dependent advection-diffusion-reaction equations*, Springer Series in Computational Mathematics, vol. 33, Springer-Verlag, Berlin (2003).
- [6] KOWALCZYK, R.: *Preventing blow-up in a chemotaxis model*. J. Math.Anal. Appl. 305, 566–588 (2005).
- [7] HORTSMANN, D.: *Lyapunov functions and  $L^p$ -estimates for a class of reaction-diffusion systems*. Coll. Math. 87, 113–127 (2001)