

---

## SIMULACIÓN NUMÉRICA SE SISTEMAS TIPO KELLER-SEGEL PARA EL MODELADO DEL PROCESO DE QUIMIOTAXIS

### 1 Planteamiento del problema y de la pregunta de investigación

El eje central del proyecto es analizar distintos modelos matemáticos y desarrollar simulaciones numéricas para el caso bidimensional, de sistemas de EDP parabólicas del tipo Keller-Segel [4], que en su caso más básico consisten en calcular  $u$  y  $v$  (densidad de la célula ( $u$  organismo) y la concentración de la señal química en un dominio dado  $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ , respectivamente), de forma tal que satisfacen

$$\begin{aligned}\partial_t u &= \Delta u - \nabla \cdot (\chi u \nabla v), \quad \text{en } \Omega \times (0, T), \chi > 0 \\ \tau \partial_t v &= \nabla v - v + u\end{aligned}$$

donde los términos  $\Delta u$  y  $\Delta v$  define la difusividad de las células y de las sustancias químicas respectivamente y el término no-lineal  $\chi u \nabla v$  modela el movimiento celular hacia gradientes de concentraciones específicos.

Este sistema permite modelar el fenómeno de la quimiotaxis, el cuál es el movimiento de organismos en respuesta a una fuente de nutrientes o gradientes químicos. Para la implementación se utilizará -en la discretización espacial- el método de elementos finitos (FEM) y el método de elementos finitos de partículas (PFEM) y -en la discretización temporal- el método de Galerkin discontinuo de paso en el tiempo (DGMt).

Los distintos modelos matemáticos que describen el fenómeno de la quimiotaxis se caracterizan por ser sistemas de ecuaciones diferenciales parciales no-lineales dependientes del tiempo cuyo fin es el cálculo de la densidad celular y la concentración de la sustancia química (producida o administrada) en cada momento. Se destaca que las simulaciones de este fenómeno en su gran mayoría abordan el caso unidimensional, y en los trabajos que consideran el caso bidimensional, el tratamiento de la variable temporal se realiza mediante métodos explícitos/implícitos de baja convergencia del error. En el proyecto se desea resolver el problema bidimensional, mejorando el tratamiento en la discretización de la variable temporal mediante DGMt, obteniendo sistemas completamente discretizados a los cuales se les puede aplicar novedosas técnicas asociadas al método de elementos finitos.

El proyecto también aborda el estudio de sistemas Keller-Segel-Stokes (Keller-Segel-Navier-Stokes) los cuales acoplan el sistema clásico de Keller-Segel y el sistema de Stokes

(Navier-Stokes)

$$\begin{aligned}\partial_t u + \mathbf{w} \cdot \nabla u &= \Delta u - \nabla \cdot (\chi u \nabla v), & \text{en } \Omega \times (0, T), \chi > 0 \\ \tau \partial_t v + \mathbf{w} \cdot \nabla v &= \Delta v - v + u \\ \mathbf{w}_t + \nabla p &= \Delta \mathbf{w} + u \nabla \phi \\ \nabla \cdot \mathbf{w} &= 0\end{aligned}$$

donde  $\mathbf{w}$ ,  $p$ ,  $\phi$ ,  $\mathbf{w} \cdot \nabla u$ ,  $\mathbf{w} \cdot \nabla v$  y  $u \nabla \phi$  representan la velocidad del fluido, la presión del fluido, el potencial del campo gravitacional, el transporte de las células, el transporte del quimioatrayente y la fuerza externa ejercida sobre el fluido por las células, respectivamente.

La razones de sistemas como el descrito anteriormente es que es común encontrar en la naturaleza, células en fluidos viscosos, donde el impacto mutuo de la interacción entre las células y los fluidos puede ser significativo. Por ejemplo, Tuval et al. [10] observaron para bacterias del tipo *Bacillus subtilis* en un ambiente acuoso, que además de la difusión aleatoria, las células y los sustratos químicos también son transportados a través del fluido y el movimiento del fluido está influenciado por el forzamiento gravitacional generado por la agregación de células.

## 2 Estado del Arte

La movilidad celular es esencial para que varios tipos de células lleven a cabo sus funciones biológicas. Muchas células pueden detectar gradiente de concentración de señales químicas específicas en sus entornos y migrar en consecuencia. Este movimiento celular dirigido tendiente a encontrar un mejor entorno se llama quimiotaxis, la cual puede ser positiva (presencia de quimioattractantes) o negativa (presencia de quimiorepelentes).

Los primeros modelos matemáticos se basaron en el trabajo de J. Adler [1], quién documento como las bacterias *Escherichia coli* presentan un comportamiento quimiotáctico ya que perciben las moléculas sin importarlas o metabolizarlas. Sin embargo Keller y Segel propusieron un modelo matemático general a dicho fenómeno (ver [4]), en el cual se considera el coeficiente quimiotáctico proporcional a la derivada del coeficiente difusivo. Murray en [7, 8] propuso un modelo similar, salvo el hecho de que omitió estas relaciones entre los coeficientes considerando el coeficiente de difusión constante, siendo éste modelo uno de los más utilizados y analizados en la literatura. Sin embargo, en la última década, distintos trabajos regresaron al modelo inicial de Keller-Segel (para una clara de revisión del tema ver [2, 4] y sus referencias), surgiendo otros modelos, con

nuevas consideraciones. En procesos biológicos, las células interactúan frente a señales químicas atractivas y repulsivas al mismo tiempo, produciendo complejos patrones biológicos. En [6] se presentó un modelo de atracción-repulsión de la quimiotaxis para la descripción del conjunto de las células en el sistema nervioso central en el Alzheimer. Recientemente en [5] se analizó teóricamente la existencia y unicidad de la solución débil usando un término no-lineal de difusión. En cuanto a trabajos que aborden soluciones numéricas, recientemente en [9] se presentó un método de elementos finitos usando un método adaptativo de mallas usando métodos implícitos/explicitos para la discretización de la variable temporal, mientras que en [3] se utilizó un esquema de punto fijo explícito en el tiempo para el manejo de la no-linealidad del problema. En el proyecto, se desea orientar la investigación en el mejoramiento de la técnicas computacionales recientemente propuestas, analizando el particular el modelo dependiente del tiempo estudiado en [5] hasta ahora no analizado desde el punto de vista numérico.

### **3 Objetivos**

#### **3.1 General**

Analizar e implementar un esquema numérico de sistemas quimiotácticos modelados por ecuaciones de Keller-Segel en el caso bidimensional .

#### **3.2 Específicos**

1. Deducir e implementar numéricamente un esquema completamente discreto (en tiempo y espacio) que permita aproximar la densidad de células y la concentración de sustancias químicas de un modelo de Keller-Segel mediante el método de elementos finitos(FEM) y el método de Galerkin discontinuo de paso en el tiempo (DGMt).
2. Deducir e implementar numéricamente un esquema completamente discreto (en tiempo y espacio) para aproximar la densidad de células y la concentración de sustancias químicas de un modelo de Keller-Segel mediante el método de elementos finitos de partículas (PFEM) y el método de Galerkin discontinuo de paso en el tiempo (DGMt).
3. Analizar (teóricamente) un modelo Keller-Segel-(Navier-)Stokes para la quimiotaxis, para encontrar la densidad de células, la concentración de sustancias químicas, velocidad del fluido y la presión.

4. Obtener e implementar numéricamente un esquema completamente discreto (en tiempo y espacio) para aproximar la densidad de células, la concentración de sustancias químicas de quimiotaxis y velocidad del fluido usando FEM y DGMt.

## References

- [1] J. Adler. Chemotaxis in bacteria. *Journal of Supramolecular Structure*, 4(3):305–317, 1976.
- [2] N. Bellomo, A. Bellouquid, Y. Tao, and M. Winkler. Toward a mathematical theory of keller-segel models of pattern formation in biological tissues. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 25(09):1663–1763, 2015.
- [3] A. Gurusamy and K. Balachandran. Finite element method for solving keller-segel chemotaxis system with cross-diffusion. *International Journal of Dynamics and Control*, 6(2):539–549, Jun 2018.
- [4] E. Keller and L. A. Segel. Model for chemotaxis. *Journal of theoretical biology*, 30(2):225–234, 1971.
- [5] Y. Li. Global boundedness of weak solution in an attraction–repulsion chemotaxis system with p-laplacian diffusion. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 51:102933, 2020.
- [6] M. Luca, A. Chavez-Ross, L. Edelstein-Keshet, and A. Mogilner. Chemotactic signaling, microglia, and alzheimer’s disease senile plaques: Is there a connection? *Bulletin of Mathematical Biology*, 65(4):693 – 730, 2003.
- [7] J. D. Murray. *Mathematical Biology, I. An Introduction*. 17. Springer-Verlag New York, 3 edition, 2002.
- [8] J. D. Murray. *Mathematical Biolog II, Spatial Models and Biomedical Applications*. 18. Springer-Verlag New York, 3 edition, 2003.
- [9] M. Sulman and T. Nguyen. A positivity preserving moving mesh finite element method for the keller-segel chemotaxis model. *Journal of Scientific Computing*, 80(1):649–666, Jul 2019.
- [10] I. TUVAL, L. CISNEROS, C. DOMBROWSKI, C. W. WOLGEMUTH, J. O. KESSLER, AND R. E. GOLDSTEIN, *Bacterial swimming and oxygen transport near contact lines*, Proceedings of the National Academy of Sciences, 102 (2005), pp. 2277–2282.