



Σχολή Θετικών επιστημών & Τεχνολογίας

Μεταπτυχιακές Σπουδές στα Μαθηματικά

Διπλωματική Εργασία

Μαθηματικά μοντέλα στο βιολογικό φαινόμενο της χημειοταξίας

Κωνσταντίνος Χιντίρογλου

Επιβλέπων καθηγητής: Χρήστος Νικολόπουλος

Πολύγυρος, Ιούνιος 2022

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.



Μαθηματικά μοντέλα στο βιολογικό φαινόμενο της χημειοταξίας

Κωνσταντίνος Χιντίρογλου

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:
Χρήστος Νικολόπουλος
Αναπληρωτής Καθηγητής
στο Πανεπιστήμιο Αιγαίου

Συν-Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:
Μαρία Χατζηνικολάου
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
στο Ε.Α.Π.

Πολύγυρος, Ιούνιος 2022

Ευχαριστίες

Με την εκπόνηση της Διπλωματικής Εργασίας κλείνει ένας κύκλος μεταπτυχιακών σπουδών που ξεκίνησε πριν πέντε χρόνια. Έτσι η επιθυμία μου για βαθύτερη γνώση στην επιστήμη των μαθηματικών που πάντα με γοήτευε έγινε πραγματικότητα. Βέβαια ο βαθμός δυσκολίας αυτής της προσπάθειας αυξήθηκε λόγω της μεγάλης χρονικής απόστασης (σχεδόν 30 χρόνια) από τις προπτυχιακές σπουδές μου αλλά και όλων των άλλων υποχρεώσεων και ασχολιών που είχα να διαχειριστώ.

Σε όλη αυτή την προσπάθεια, η μεγάλη και αδιάκοπη στήριξη αλλά και κατανόηση από την οικογένεια μου ήταν ο βασικότερος και δυνατότερος πυλώνας της προσπάθειάς μου. Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλη την οικογένεια μου γιατί όταν ένοιωθα απογοητευμένος ή κουρασμένος από την προσπάθεια ήταν δίπλα μου για να μου δώσει την δύναμη και το κουράγιο να συνεχίσω.

Πολλές ευχαριστίες οφείλω και σε όλους τους διδάσκοντες καθηγητές μου στη διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών μου γιατί μου έδωσαν τα εφόδια ώστε να φτάσω στο σημείο να μπορώ να εκπονήσω την Διπλωματική Εργασία. Έτσι θέλω να ευχαριστήσω τους κυρίους Β. Παπαδόπουλο, Δ. Σφυρή, Δ. Σωτηρόπουλο και Χ. Νικολόπουλο.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον κύριο Χ. Νικολόπουλο που είναι ο επιβλέπων καθηγητής της Διπλωματικής Εργασίας γιατί όσες φορές χρειάστηκα τις συμβουλές του και την βοήθεια του ανταποκρίθηκε άμεσα δίνοντας μου χρήσιμες συμβουλές και κάνοντας καίριες παρατηρήσεις. Επίσης θέλω να ευχαριστήσω και την κυρία Μ. Χατζηνικολάου που είναι η συν-επιβλέπουσα καθηγήτρια γιατί από την πρώτη κιόλας παρουσίαση της εργασίας μου έκανε παρατηρήσεις ώστε να γίνει καλύτερη η εργασία.

*Η εργασία αυτή αφιερώνεται στις κόρες μου
Έφη, Κατερίνα, Μαρία*

Περίληψη

Η παρούσα Διπλωματική εργασία αναφέρεται στο βιολογικό φαινόμενο της χημειοταξίας και στα μαθηματικά μοντέλα που χρησιμοποιούμε για να το περιγράψουμε και να το μελετήσουμε.

Το 1^ο κεφάλαιο αναφέρεται στην έννοια του μαθηματικού μοντέλου. Περιγράφει τις τεχνικές και μεθόδους που χρησιμοποιούμε για την παραγωγή ενός αξιόπιστου μοντέλου που ικανοποιεί τις αρχές και τα δεδομένα του φαινομένου που μελετά.

Στο 2^ο κεφάλαιο δίνεται ο ορισμός του φαινομένου της χημειοταξίας καθώς και παραδείγματα που εμφανίζεται το φαινόμενο. Αντιλαμβανόμαστε πόσο σημαντική είναι η χημειοταξία για την λειτουργία των οργανισμών καθώς και την ώθηση που έδωσε το μοντέλο των Keller-Segel το 1970 στην μελέτη του φαινομένου.

Το 3^ο κεφάλαιο αφορά το μοντέλο των Keller-Segel. Δίνεται ο τρόπος παραγωγής του κλασικού και minimal μοντέλου και κάποιες παραλλαγές του τελευταίου. Εξετάζουμε το μοντέλο ως προς την ευστάθεια (αστάθεια Turing). Δίνουμε την αριθμητική λύση του μοντέλου με την μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών και παρουσιάζουμε κάποιες αριθμητικές προσομοιώσεις.

Στο 4^ο κεφάλαιο εστιάζουμε σε μία συγκεκριμένη εφαρμογή και βλέπουμε πως εφαρμόζεται το μοντέλο των Keller-Segel στο βακτήριο *Escherichia coli*. Δίνουμε τον τρόπο κίνησης του ως αποτέλεσμα της χημειοταξίας και από την εξίσωση διάχυσης του χημειοελκτικού βρίσκουμε την συνάρτηση που δίνει την συγκέντρωση του σε μία απόσταση από την πηγή κάθε χρονική στιγμή.

Στο 5^ο κεφάλαιο παρουσιάζουμε τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την εργασία αλλά και τα σημεία τα οποία χρειάζονται περισσότερη διερεύνηση.

Λέξεις – Κλειδιά

Μαθηματικό μοντέλο-Χημειοταξία-Διάχυση-Keller and Segel-*Escherichia coli*.

Mathematical models in the biological phenomenon of chemotaxis

Konstantinos Chintiroglou

Abstract

This postgraduate thesis refers to the biological phenomenon of chemotaxis and the mathematical models we used to describe and study it.

Chapter 1 refers to the concept of the mathematical model. Describes the techniques and methods we used to produce a reliable model that satisfies the principles and data of the phenomenon under study.

Chapter 2 gives the definition of the phenomenon of chemotaxis as well as examples where the phenomenon occurs. We perceive how important chemotaxis is for the functioning of organisms as well as the impetus given by the Keller-Segel model in 1970 to the study of the phenomenon.

Chapter 3 concerns the Keller-Segel model. The production method of the classical and minimal model and some variations of the latter are given. We examine the model in terms of stability (Turing instability). We give the numerical solution of the model with the method of finite differences, and we present some relevant simulations.

In Chapter 4 we see how the Keller-Segel model is applied to the Escherichia bacterium coli. We give the way it moves because of the chemotaxis and from the diffusion equation of the chemical attractant we give the function that gives its concentration at a distance from the source at any given time.

In the 5th chapter we present the conclusions that emerge from thesis but also the points that need more investigation.

Keywords

Mathematical model-Chemotaxis-Keller and Segel-Diffusion-Escherichia coli.

Περιεχόμενα

Περίληψη	v
Abstract	vi
Περιεχόμενα	vii
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων	ix
Κατάλογος Πινάκων	x
Συνοτομογραφίες & Ακρωνύμια	xi
1. Μαθηματική μοντελοποίηση	1
1.1. Εισαγωγή	1
1.2. Ορισμοί	2
1.3. Σκοπός ενός μαθηματικού μοντέλου	2
1.4. Η διαδικασία παραγωγής ενός μαθηματικού μοντέλου	3
1.5. Είδη μαθηματικών μοντέλων	4
1.6. Μέθοδοι-τεχνικές παραγωγής μαθηματικών μοντέλων	5
1.6.1. Διαστατική ανάλυση	5
1.6.2. Κανονικοποίηση	7
1.7. Μέθοδοι διαταραχών	9
1.7.1. Η μέθοδος των κανονικών διαταραχών	9
2. Το βιολογικό φαινόμενο της χημειοταξίας	12
2.1. Ορισμός της χημειοταξίας	12
2.2. Η σημασία της χημειοταξίας στη λειτουργία των οργανισμών	13
3. Το μοντέλο Keller-Segel στη χημειοταξία	16
3.1. Η γενική μορφή του μοντέλου Keller-Segel	16
3.1.1. Παραγωγή του κλασικού μοντέλου Keller-Segel	17
3.2. Το minimal model Keller-Segel και οι παραλλαγές του	20
3.2.1. Παραλλαγές στο minimal model	21
3.3. Ανάλυση του minimal model των Keller-Segel	23
3.4. Αριθμητική λύση του minimal model	26
3.4.1. Αριθμητικές προσομοιώσεις	28
4. Η χημειοταξία και το βακτήριο Escherichia coli	32
4.1. Η κίνηση του E. coli ως αποτέλεσμα της χημειοταξίας	33
4.2. Μοντελοποίηση της κίνησης του E. coli	34
5. Συμπεράσματα	38
Βιβλιογραφία	40
Παράρτημα Α:Με το Mathematica το γράφημα της συνάρτησης διάχυσης $V(x,t)$ του χημειοελκτικού για $0 \leq x \leq 5, 0 \leq t \leq 10, v_0 = 10, D_2 = 0.89$	42
Παράρτημα Β:Με το Mathematica το γράφημα της συνάρτησης διάχυσης $V(x,t)$ του χημειοελκτικού για $0 \leq x \leq 5, 0 \leq t \leq 10, v_0 = 10, D_2 = 2.24$	43
Παράρτημα Γ:Με το MATLAB τα γραφήματα των $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για διάφορες τιμές των D_1, D_2, χ	44

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

Εικόνα 1. Το βακτήριο E. coli. (http://el.wikipedia.org/wiki/Εσερίχια_κολι)	32
Εικόνα 2. Η κίνηση του E. coli (ευθεία- ανατροπή) (http://en.wikipedia.org/wiki/chemotaxis)	33
Σχήμα 1. Η διαδικασία παραγωγής μαθηματικού μοντέλου.	4
Σχήμα 2. Το επιστημονικό ενδιαφέρον για το φαινόμενο της χημειοταξίας.	14
Σχήμα 3. Γραφήματα $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $\chi=0.1$, $D_1=0.1$, $D_2=1$	28
Σχήμα 4. Γραφήματα $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $\chi=10$, $D_1=0.1$, $D_2=1$	28
Σχήμα 5. Γραφήματα $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $\chi=1$, $D_1=0.01$, $D_2=1$	29
Σχήμα 6. Γραφήματα $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $\chi=1$, $D_1=0.1$, $D_2=1$	29
Σχήμα 7. Γραφήματα $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $\chi=1$, $D_1=1$, $D_2=0.01$	29
Σχήμα 8. Γραφήματα $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $\chi=1$, $D_1=1$, $D_2=0.1$	30
Σχήμα 9. Γραφήματα $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $\chi=1$, $D_1=1$, $D_2=1$	30
Σχήμα 10. Η διάχυση του χημειοελκτικού για $0 \leq x \leq 5$ και $0 \leq t \leq 10$	36
Το $V(x,0)=v_0=10$ και $D_2=0.89$	36
Σχήμα 11. Η διάχυση του χημειοελκτικού για $0 \leq x \leq 5$ και $0 \leq t \leq 10$	36
Το $V(x,0)=v_0=10$ και $D_2=2.24$	36

Κατάλογος Πινάκων

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

Σ.Δ.Ε.	Συνήθης Διαφορικές Εξισώσεις
Μ.Δ.Ε.	Μερικές Διαφορικές Εξισώσεις
K-S	Keller-Segel
E. coli	Escherichia coli

1. Μαθηματική μοντελοποίηση

Στο κεφάλαιο αυτό, προκειμένου να παρουσιάσουμε στα επόμενα κεφάλαια τη μαθηματική περιγραφή του φαινομένου της χημειοταξίας, θα ασχοληθούμε με την μαθηματική μοντελοποίηση. Αφού κάνουμε μια μικρή ιστορική αναδρομή θα ορίσουμε τις έννοιες της μαθηματικής μοντελοποίησης και μαθηματικού μοντέλου. Θα αναφέρουμε κάποια είδη μαθηματικών μοντέλων και θα δείξουμε τεχνικές και μεθόδους για την παραγωγή και επίλυση μαθηματικών μοντέλων.

1.1. Εισαγωγή

Η προσπάθεια του ανθρώπου να κατανοήσει τον κόσμο που τον περιβάλλει και να μελετήσει τα φυσικά φαινόμενα ξεκινάει από πάρα πολλούς αιώνες πριν.

Οι Βαβυλώνιοι, οι Ινδοί, οι Αιγύπτιοι και οι Έλληνες ήταν από τους πρώτους λαούς που προσπάθησαν να περιγράψουν με νόμους τον πραγματικό κόσμο γύρω τους. Στην προσπάθειά τους αυτή σημαντικό ρόλο έπαιξαν τα μαθηματικά.

Πολλοί αρχαίοι Έλληνες φιλόσοφοι-μαθηματικοί (δύο πολύ στενά συνδεδεμένες έννοιες στην αρχαιότητα) [17] ασχολήθηκαν με την μελέτη και εξήγηση των φαινομένων που παρατηρούσαν να συμβαίνουν γύρω τους.

Ο Αρίσταρχος ο Σάμιος (γεννήθηκε στη Σάμο γύρω στο 320 π.χ.) ήταν ο πρώτος που μίλησε για ηλιοκεντρικό σύστημα. Υποστήριξε ότι η Γη στρέφεται γύρω από τον άξονά της αλλά και γύρω από τον Ήλιο. Η ενασχόληση του με το ηλιακό σύστημα, θεωρείται ότι ήταν ο πρώτος, τον οδήγησε στο να χρησιμοποιήσει τριγωνομετρικές σχέσεις.

Ο Αρχιμήδης ο Συρακούσιος (γεννήθηκε στις Συρακούσες το 287 π.χ.) χρησιμοποίησε τη λεγόμενη γεωμετρική άλγεβρα και τον απειροστικό λογισμό (τον οποίο ανέπτυξε ακόμη περισσότερο) και περιέγραψε μαθηματικές σχέσεις που υπολογίζουν το εμβαδόν επιφάνειας και τον όγκο πολλών στερεών. Στο περίφημο έργο του με τίτλο «Περί επιπέδων ισορροπιών» περιγράφει τις συνθήκες ισορροπίας μιας ράβδου που στηρίζεται σε υπομόχλιο. Με το έργο αυτό θεμελίωσε τη Στατική των στερεών (θεωρείται πατέρας της μηχανικής). Στο έργο του « Περί των εν ύδατι επισταμένων ή οχομένων» θεμελίωσε την υδροστατική με την γνωστή «Αρχή του Αρχιμήδη».

Η μελέτη πιο σύνθετων φαινομένων με την ταυτόχρονη ανάπτυξη νέων επιστημών είχε σαν αποτέλεσμα την ανάγκη για δημιουργία πιο σύνθετων μαθηματικών σχέσεων και εννοιών.

Η ανάπτυξη επιστημών όπως η φυσική, η βιολογία, η χημεία, η οικονομία, η πληροφορική κ.λπ. βασίστηκε και στην ανάπτυξη νέων μαθηματικών «εργαλείων». Για παράδειγμα οι Σ.Δ.Ε. (συνήθεις διαφορικές εξισώσεις) και οι Μ.Δ.Ε. (μερικές διαφορικές εξισώσεις) βοήθησαν στην μελέτη πιο σύνθετων φαινομένων τα οποία θέλαμε να περιγράψουμε, να αναπαραστήσουμε αλλά και να προβλέψουμε την εξέλιξή τους.

1.2. Ορισμοί

Με βασικά εργαλεία από την επιστήμη των μαθηματικών μπορούμε ένα φαινόμενο να το περιγράψουμε με μαθηματικές σχέσεις και σύμβολα ώστε να μπορούμε να το μελετήσουμε και να προβλέψουμε την εξέλιξη αλλά και τα αποτελέσματά του.

Ο Fibonacci (Leonardo of Pisa) στις αρχές του 13^{ου} (1202) αιώνα ήταν ο πρώτος που παρουσίασε ένα διακριτό πληθυσμιακό μοντέλο που προέβλεπε την πληθυσμιακή ανάπτυξη των κουνελιών.

Έτσι φτάσαμε στην έννοια της μαθηματικής μοντελοποίησης (mathematical modelling) και του μαθηματικού μοντέλου (mathematical model) [15],[18]. Ένας περιγραφικός ορισμός για το μαθηματικό μοντέλο θα μπορούσε να είναι ο ακόλουθος:

Μαθηματική μοντελοποίηση είναι η ανάπτυξη μαθηματικής περιγραφής ενός φαινομένου, ενός συστήματος ή μιας διαδικασίας και η μελέτη τους με χρήση μαθηματικών εργαλείων. Τελικός σκοπός είναι η δυνατότητα πρόβλεψης της εξέλιξης των παραπάνω φαινομένων.

Μαθηματικό μοντέλο είναι η αναπαράσταση-περιγραφή με μαθηματικούς όρους, έννοιες και σύμβολα ενός φαινομένου ή διαδικασίας που εμφανίζεται σε επιστήμες όπως η φυσική, η βιολογία, η οικονομία κ.λπ.

1.3. Σκοπός ενός μαθηματικού μοντέλου

Η μελέτη ενός φαινομένου με την χρήση μαθηματικού μοντέλου στοχεύει σε κάποια αποτελέσματα. Έτσι σκοποί ενός μαθηματικού μοντέλου [18] είναι οι εξής:

- ✓ Η μελέτη και κατανόηση της συμπεριφοράς ενός απλού ή σύνθετου φαινομένου που εξετάζει μια επιστήμη ή συνδυασμός επιστημών με τη βοήθεια της μαθηματικής επιστήμης.

- ✓ Η χρήση μαθηματικών εργαλείων (ήδη γνωστών ή ανάπτυξη νέων) για την επίλυση του μοντέλου.
- ✓ Η πρόβλεψη της συμπεριφοράς του φαινομένου που εξετάζουμε.
- ✓ Έλεγχος των αρχικών υποθέσεων για το φαινόμενο στις οποίες βασίστηκε το μοντέλο.

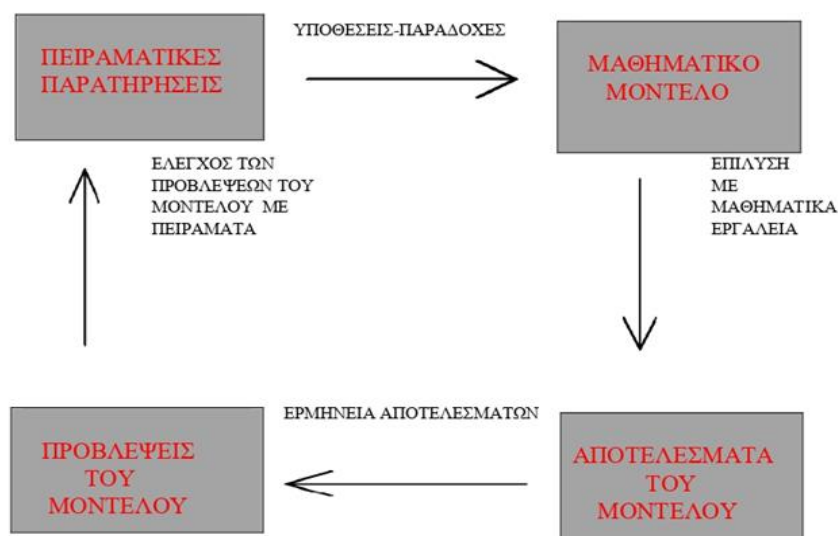
1.4. Η διαδικασία παραγωγής ενός μαθηματικού μοντέλου

Για την παραγωγή ενός αξιόπιστου μαθηματικού μοντέλου [18] θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα παρακάτω βήματα :

1. Συλλογή δεδομένων από πειραματικές διαδικασίες για το φαινόμενο.
2. Δημιουργία μαθηματικού μοντέλου κάνοντας κατάλληλες υποθέσεις-παραδοχές που είναι υπό επανεξέταση.
3. Επίλυση του μαθηματικού προβλήματος με την χρήση κατάλληλων μαθηματικών εργαλείων.
4. Έλεγχος μέσω πειρατικής διαδικασίας των προβλέψεων για την εξέλιξη και τα αποτελέσματα του φαινομένου που μας δίνει το μαθηματικό μοντέλο.
5. Επανεέλεγχος των αρχικών υποθέσεων-παραδοχών αλλά και του ίδιου του μαθηματικού μοντέλου αν οι προβλέψεις του αποκλίνουν από τα πειραματικά αποτελέσματα. Μετά την καλύτερη προσαρμογή των υποθέσεων-παραδοχών αλλά και του ίδιου του μοντέλου κάνουμε νέο έλεγχο ώστε να εξασφαλίσουμε την μέγιστη προσαρμογή του μοντέλου στο υπό μελέτη φαινόμενο.

Στην διαδικασία παραγωγής ενός μαθηματικού μοντέλου το τελευταίο βήμα (βήμα 5) είναι πάρα πολύ σημαντικό για την αξιοπιστία του μοντέλου και την ακριβή πρόβλεψη των αποτελεσμάτων του φαινομένου που μελετάμε. Για παράδειγμα η ακριβείς και έγκαιρη πρόβλεψη των καιρικών φαινομένων που μας παρέχουν τα προγνωστικά μοντέλα καιρού είναι πάρα πολύ σημαντική.

Η διαδικασία παραγωγής ενός μαθηματικού μοντέλου όπως περιγράφεται παραπάνω μπορεί να παρασταθεί με το παρακάτω σχήμα:



Σχήμα 1. Η διαδικασία παραγωγής μαθηματικού μοντέλου.

1.5. Είδη μαθηματικών μοντέλων

Τα μαθηματικά μοντέλα μπορούμε να τα χωρίσουμε σε διάφορες κατηγορίες όπως για παράδειγμα:

- *Μοντέλα Σ.Δ.Ε. ή Μ.Δ.Ε.* ανάλογα με το είδος των εξισώσεων (διαφορικών) που χρησιμοποιούμε για να περιγράψουμε το φαινόμενο.
- *Ντετερμινιστικά ή Στοχαστικά* μοντέλα ανάλογα ύπαρξης ή όχι τυχαιότητας (αντίστοιχα) στο μοντέλο.
- *Διακριτά ή Συνεχή* μοντέλα ανάλογα με το είδος των μεταβλητών που ορίζονται στο μοντέλο.
- *Γραμμικά ή Μη Γραμμικά* μοντέλα με το αν οι μαθηματικές σχέσεις είναι γραμμικές ή μη γραμμικές (αντίστοιχα).
- *Χρονο-εξαρτόμενα ή Χρονο-ανεξάρτητα* μοντέλα με το αν οι παράμετροι του μοντέλου μεταβάλλονται με το χρόνο ή όχι (αντίστοιχα).
- *Μηχανιστικά ή Περιγραφικά* μοντέλα ανάλογα με το αν έχουν προκύψει από βασικούς νόμους ή από μία περισσότερο ποιοτική περιγραφή του φαινομένου.

κ.λπ.

1.6. Μέθοδοι-τεχνικές παραγωγής μαθηματικών μοντέλων

Η παραγωγή ενός μαθηματικού μοντέλου αρχικά βασίζεται στη συλλογή πειραματικών δεδομένων και ήδη γνωστών νόμων που αφορούν το φαινόμενο που θέλουμε να μελετήσουμε. Έτσι το «αρχικό μοντέλο» μπορεί να έχει μια σύνθετη μορφή είτε ως προς τις μεταβλητές που χρησιμοποιούμε είτε και ως προς τις εξισώσεις (ή σύστημα εξισώσεων). Γίνεται κατανοητό ότι ένα τέτοιο μαθηματικό μοντέλο θα είχε δυσκολίες ως προς την επίλυσή του.

Για τον λόγο αυτό χρησιμοποιούμε κάποιες τεχνικές-μεθόδους [15] ώστε το μοντέλο να απλοποιηθεί (ως προς τις μεταβλητές και τις εξισώσεις) όσο είναι δυνατόν χωρίς να χαθούν σημαντικές πληροφορίες που αφορούν το φαινόμενο και έτσι να επιλυθεί ευκολότερα και να έχουμε καλύτερη πρόβλεψη της εξέλιξής του.

1.6.1. Διαστατική ανάλυση

Μία από τις βασικές τεχνικές για την παραγωγή μαθηματικών μοντέλων είναι η διαστατική ανάλυση των ποσοτήτων που εμφανίζονται στις εξισώσεις. Θέλουμε δηλαδή οι εξισώσεις να είναι διαστατικά ομογενείς ώστε να συσχετίζουν ανεξάρτητα αδιάστατα μεγέθη και οι διαστάσεις και στα δύο μέλη των εξισώσεων να είναι ίδιες.

Έστω ότι μελετάμε ένα φαινόμενο και καταλήγουμε στην εξίσωση της μορφής

$f(q_1, q_2, \dots, q_m) = 0$ όπου q_1, q_2, \dots, q_m οι ποσότητες που έχουν διαστάσεις. Τα q_i εκφράζονται συναρτήσει ορισμένων θεμελιωδών μεγεθών L_1, L_2, \dots, L_n με $n < m$ (π.χ. χρόνος, μήκος, μάζα). Αν $[q_i]$ είναι η διάσταση της ποσότητας q_i τότε $[q_i] = L_1^{a_{1i}} L_2^{a_{2i}} \dots L_n^{a_{ni}}$ με $i=1, 2, \dots, n, \dots, m$. Η ποσότητα q_i είναι αδιάστατη αν $[q_i]=1$.

Ο $n \times m$ πίνακας A

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1m} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2m} \\ \cdot & \cdot & \dots & \cdot \\ \cdot & \cdot & \dots & \cdot \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nm} \end{pmatrix},$$

όπου τα στοιχεία της στήλης i είναι οι εκθέτες των διαστάσεων του q_i ως προς τα μεγέθη L_1, L_2, \dots, L_n ονομάζεται *πίνακας διαστάσεων*.

Η διαστατική ανάλυση βασίζεται στο θεώρημα του **Buckingham** (ή θεώρημα «π» όπως είναι γνωστό) που ακολουθεί:

Θεώρημα: Έστω $f(q_1, q_2, \dots, q_m)=0$ ένας νόμος ελεύθερος μονάδων ο οποίος συσχετίζει τις διαστατικές ποσότητες q_1, q_2, \dots, q_m και L_1, L_2, \dots, L_n ($n < m$) θεμελιώδη μεγέθη τέτοια ώστε $[q_i] = L_1^{a_{1i}} L_2^{a_{2i}} \dots L_n^{a_{ni}}$ με $i=1, 2, \dots, n, \dots, m$. Έστω A ο πίνακας διαστάσεων με $\text{rank}(A)=r$. Τότε υπάρχουν $m-r$ ανεξάρτητες αδιάστατες ποσότητες $\pi_1, \pi_2, \dots, \pi_{m-r}$ που μπορούν να παραχθούν από τα q_1, q_2, \dots, q_m τέτοιες ώστε ο νόμος f να είναι ισοδύναμος με ένα νόμο της μορφής $F(\pi_1, \pi_2, \dots, \pi_{m-r})=0$, δηλαδή με ένα νόμο που εκφράζεται συναρτήσει μόνο των αδιάστατων μεταβλητών.

✂ Παράδειγμα στη διαστατική ανάλυση: Σε ένα ρευστό η ροή μάζας Φ διαμέσου ενός κυλινδρικού σωλήνα εξαρτάται από την κλίση της πίεσης p_x , από την πυκνότητα ρ , από το ιξώδες του ρευστού μ και την ακτίνα r του σωλήνα. Θα προσδιορίσουμε τις αδιάστατες μεταβλητές του προβλήματος χρησιμοποιώντας το θεώρημα του Buckingham. Είναι $[\Phi]=M/T$, $[p_x]=ML^{-2}T^{-2}$, $[\rho]=M/L^3$, $[\mu]=ML^{-1}T^{-1}$, $[r]=L$. Ο πίνακας διαστάσεων είναι:

$$A = \begin{pmatrix} 1 & 0 & -1 & -3 & -2 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & -1 & -1 & 0 & -2 \end{pmatrix}$$

όπου οι στήλες αντιστοιχούν στα μεγέθη r, Φ, μ, ρ, p_x και οι γραμμές στα μεγέθη L, M, T . Έχουμε $m=5$ και $r=\text{rank}(A)=3$, επομένως σύμφωνα με το θεώρημα υπάρχουν $m-r=2$ ανεξάρτητες αδιάστατες μεταβλητές.

Για μία αδιάστατη μεταβλητή π θα ισχύει:

$$\begin{aligned} 1 = \pi &= [r^{a_1} \Phi^{a_2} \mu^{a_3} \rho^{a_4} p_x^{a_5}] = \\ & L^{a_1} (MT^{-1})^{a_2} (ML^{-1}T^{-1})^{a_3} (ML^{-3})^{a_4} (ML^{-2}T^{-2})^{a_5} = \\ & L^{a_1 - a_3 - 3a_4 - 2a_5} M^{a_2 + a_3 + a_4 + a_5} T^{-a_2 - a_3 - 2a_5} . \end{aligned}$$

Έτσι καταλήγουμε στο σύστημα:

$$\begin{aligned} a_1 - a_3 - 3a_4 - 2a_5 &= 0 \\ a_2 + a_3 + a_4 + a_5 &= 0 \\ -a_2 - a_3 - 2a_5 &= 0 . \end{aligned}$$

Επιλέγουμε $(a_3, a_5) = (-1, 0)$ και από το σύστημα βρίσκουμε: $a_1 = -1, a_2 = 1, a_4 = 0$.

Άρα μία αδιάστατη μεταβλητή είναι η $\pi_1 = \frac{\Phi}{r\mu}$.

Επιλέγουμε $(a_2, a_4) = (0, 1)$ και από το σύστημα βρίσκουμε: $a_1 = 3, a_3 = -2, a_5 = 1$.

Άρα μία άλλη αδιάστατη μεταβλητή είναι η $\pi_2 = \frac{\rho r^3 p_x}{\mu^2}$.

Για τις αδιάστατες μεταβλητές π_1, π_2 έχουμε:

$$f(r, \Phi, \mu, \rho, p_x) = 0 \Leftrightarrow G(\pi_1, \pi_2) = 0 \Leftrightarrow$$

$$\pi_1 = g(\pi_2) \Leftrightarrow \Phi = \mu r g\left(\frac{\rho r^3 p_x}{\mu^2}\right).$$

1.6.2. Κανονικοποίηση

Κανονικοποίηση είναι η διαδικασία της επιλογής νέων συνήθως αδιάστατων μεταβλητών και η επαναδιατύπωση του προβλήματος μέσω αυτών των μεταβλητών. Αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι να συγκρίνουμε την τάξη μεγέθους των όρων μιας εξίσωσης και να παραλείψουμε τους όρους με μικρή τάξη μεγέθους. Εδώ να διευκρινίσουμε ότι κάθε μεταβλητή χαρακτηρίζεται από την τάξη μεγέθους της σε σχέση με τον τρόπο μέτρησης της. Έτσι για παράδειγμα αν t είναι μια μεταβλητή χρόνου που μετράμε σε δευτερόλεπτα για την περιγραφή ενός φαινομένου όπως για παράδειγμα τη μεταβολή στο κλίμα μιας περιοχής (κλιματική αλλαγή), το δευτερόλεπτο είναι πολύ μικρή μονάδα μέτρησης ενώ για την περιγραφή ενός φαινομένου όπως μια πυρηνική αντίδραση είναι πολύ μεγάλη μονάδα μέτρησης.

Γενικά σε κάθε πρόβλημα ορίζουμε μια εγγενή κλίμακα χρόνου που την ονομάζουμε χαρακτηριστικό χρόνο αναφοράς t_c . Η ποσότητα t_c μπορεί να ορισθεί ως το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται για να παρατηρηθούν αναγνωρίσιμες μεταβολές στα φυσικά μεγέθη του προβλήματος. Για παράδειγμα αν γνωρίζουμε το χαρακτηριστικό χρόνο αναφοράς t_c , τότε μπορούμε να αλλάξουμε την κλίμακα θέτοντας $\tau = \frac{t}{t_c}$, όπου τ είναι η

αδιάστατη μεταβλητή για το χρόνο και είναι της τάξης του ένα. Την ίδια διαδικασία μπορούμε να εφαρμόσουμε και για τις άλλες μεταβλητές του προβλήματος με στόχο να πάρουμε μια εξίσωση (ή σύστημα εξισώσεων) με αδιάστατες μεταβλητές. Οι χαρακτηριστικές ποσότητες αναφοράς προσδιορίζονται από συνδυασμούς διάφορων διαστατικών μεγεθών του προβλήματος και πρέπει να είναι περίπου της ίδιας τάξης μεγέθους με την ποσότητα που χαρακτηρίζουν.

* Παράδειγμα στην κανονικοποίηση: Μία ομοιόμορφη ράβδος μάζας m και μήκους l συνδέεται στο άνω άκρο της με μια άρθρωση σε ένα κατακόρυφο άξονα που περιστρέφεται με γωνιακή ταχύτητα ω . Η διαφορική εξίσωση που διέπει τη χρονική μεταβολή της γωνιακής απόκλισης θ είναι η :

$$\frac{d^2\theta}{dt^2} + \left(\frac{3g}{2l} - \omega^2 \right) \sin(\theta) = 0, \quad (1)$$

όπου g η σταθερά επιτάχυνσης της βαρύτητας και η θ είναι ήδη αδιάστατη. Θα προσδιορίσουμε τον χαρακτηριστικό χρόνο αναφοράς για την κίνηση ώστε να γράψουμε την διαφορική εξίσωση σε αδιάστατη μορφή.

Για τη μεταβλητή του χρόνου έστω ότι έχουμε κανονικοποίηση της μορφής $\tau = \frac{t}{t_0}$ για κάποιο t_0 το οποίο θα προσδιορίσουμε στη συνέχεια. Όσον αφορά την εξαρτημένη μεταβλητή έχουμε ότι η γωνία θ είναι ήδη αδιάστατη. Αντικαθιστούμε στην εξίσωση (1) και έχουμε:

$$\begin{aligned} \frac{1}{t_0^2} \frac{d^2\theta}{d\tau^2} + \left(\frac{3g}{2l} - \omega^2 \right) \sin(\theta) &= 0 \Leftrightarrow \\ \frac{d^2\theta}{d\tau^2} + \left(t_0^2 \frac{3g}{2l} - t_0^2 \omega^2 \right) \sin(\theta) &= 0. \end{aligned} \quad (2)$$

Βλέποντας την εξίσωση (2) καταλαβαίνουμε ότι έχουμε δύο επιλογές για την επιλογή της

κλίμακας του χρόνου t_0 , είναι (α) $t_0 = \sqrt{\frac{l}{g}}$ ή (β) $t_0 = \frac{1}{\omega}$.

Με την επιλογή (α) η εξίσωση (2) γίνεται:

$$\frac{d^2\theta}{d\tau^2} + \left(\frac{3}{2} - \lambda \right) \sin(\theta) = 0$$

και με την επιλογή (β) η εξίσωση (2) γίνεται:

$$\frac{d^2\theta}{d\tau^2} + \left(\frac{3}{2\lambda} - 1 \right) \sin(\theta) = 0 \text{ με } \lambda = \frac{l\omega^2}{g}.$$

Όταν το ω είναι μικρό, $\omega \ll 1$, τότε είναι $\frac{1}{\omega} \gg \sqrt{\frac{l}{g}}$ και επομένως η σωστή

κανονικοποίηση θα ήταν η επιλογή (α) $t_0 = \sqrt{\frac{l}{g}}$. Επιπλέον είναι $\lambda \ll 1$ και η εξίσωση (2)

προσεγγιστικά γίνεται:

$$\frac{d^2\theta}{d\tau^2} + \frac{3}{2} \sin(\theta) \simeq 0.$$

Όταν το $\omega \gg 1$ τότε $\frac{1}{\omega} \ll \sqrt{\frac{l}{g}}$ και επομένως η σωστή κανονικοποίηση θα ήταν η επιλογή

$$(\beta) t_0 = \frac{1}{\omega}.$$

Στην περίπτωση αυτή είναι $\lambda \gg 1$ και η εξίσωση (2) προσεγγιστικά γίνεται:

$$\frac{d^2\theta}{d\tau^2} - \sin(\theta) \simeq 0.$$

1.7. Μέθοδοι διαταραχών

Τα περισσότερα μαθηματικά μοντέλα που αφορούν φυσικά προβλήματα έχουν εξισώσεις (συνήθως Μ.Δ.Ε.) που είναι πάρα πολύ δύσκολο ή αδύνατον να επιλυθούν με αναλυτικές μεθόδους. Έτσι προσπαθούμε να βρούμε προσεγγιστική αναλυτική λύση ή να χρησιμοποιήσουμε αριθμητικές μεθόδους επίλυσης.

Συγκεκριμένα οι μέθοδοι διαταραχών βασίζονται στο γεγονός ότι μετά από κατάλληλη κανονικοποίηση είναι πιθανόν να προκύπτουν στην εξίσωση μικροί όροι που μπορούμε να απαλείψουμε.

1.7.1. Η μέθοδος των κανονικών διαταραχών

Ας θεωρήσουμε για παράδειγμα μια Δ.Ε. 2^{ης} τάξης: $F(t, y, \dot{y}, \ddot{y}, \varepsilon) = 0$, $t \in I \subset \mathbb{R}$, όπου ε είναι μια μικρή παράμετρος (σε σχέση με τη μονάδα), δηλαδή $\varepsilon \ll 1$. Αν μετά από κατάλληλη κανονικοποίηση προκύψει κάποια μεγάλη παράμετρος, π.χ. ω με $\omega \gg 1$, τότε θέτουμε $\varepsilon = \frac{1}{\omega} \ll 1$. Για να βρούμε μια αναλυτική προσεγγιστική λύση θεωρούμε ότι η λύση έχει τη μορφή μιας σειράς διαταραχής, δηλαδή είναι της μορφής:

$$y(t) \simeq y_0(t) + \varepsilon y_1(t) + \varepsilon^2 y_2(t) + \dots$$

Έτσι αντικαθιστούμε τη σειρά διαταραχής στην εξίσωση και προκύπτουν μια σειρά προβλημάτων για τα y_0, y_1, y_2 κ.τ.λ.. από τα οποία προσδιορίζουμε αυτές τις συναρτήσεις. Η μέθοδος είναι επιτυχής όταν η προσέγγιση συγκλίνει στο μηδέν ομοιόμορφα στο διάστημα I καθώς $\varepsilon \rightarrow 0$ με κάποια καλώς ορισμένη ταχύτητα. Ο όρος y_0 λέγεται *πρωτεύον όρος*, ενώ οι όροι y_1, y_2, \dots θεωρούνται διορθωτικοί όροι ανώτερης τάξης.

Αν η μέθοδος είναι επιτυχής, η y_0 είναι λύση του προβλήματος $F(t, y, \dot{y}, \ddot{y}, 0) = 0$, $t \in I \subset \mathbb{R}$, το οποίο ονομάζεται *μη διαταραγμένο*, ενώ το αρχικό πρόβλημα λέγεται *διαταραγμένο*.

✱ Παράδειγμα στην μέθοδο κανονικών διαταραχών : Έστω το πρόβλημα αρχικών τιμών (Π.Α.Τ.) :

$$y''(\tau) + y(\tau) + \varepsilon(1 - y'^2(\tau)) = 0 \text{ με } y(0) = 1, y'(0) = 0, \varepsilon \ll 1.$$

Θέλουμε να βρούμε μια προσέγγιση διαταραχών με δύο όρους (y_0, y_1) για $0 < \varepsilon \ll 1$. Το αρχικό πρόβλημα γράφεται:

$$y''(\tau) + y(\tau) + \varepsilon - \varepsilon y'^2(\tau) = 0 \text{ με } y(0) = 1, y'(0) = 0, \varepsilon \ll 1.$$

Θεωρούμε ένα ασυμπτωτικό ανάπτυγμα διαταραχών: $y = y_0 + \varepsilon y_1 + \varepsilon^2 y_2 + \dots$

Άρα το αρχικό πρόβλημα γράφεται:

$$y_0'' + \varepsilon y_1'' + \varepsilon^2 y_2'' + \dots + y_0 + \varepsilon y_1 + \varepsilon^2 y_2 + \dots + \varepsilon - \varepsilon (y_0' + \varepsilon y_1' + \varepsilon^2 y_2' + \dots)^2 = 0$$

Έχουμε την ακολουθία προβλημάτων:

$$O(1) : y_0'' + y_0 = 0, y_0(0) = 1, y_0'(0) = 0 \quad (1)$$

$$O(\varepsilon) : y_1'' + y_1 + 1 - (y_0')^2 = 0 \Leftrightarrow y_1'' + y_1 + 1 = (y_0')^2 \text{ με } y_1(0) = 0, y_1'(0) = 0 \quad (2).$$

Από την (1) : $y_0 = c_1 \cos(\tau) + c_2 \sin(\tau)$ και από τις αρχικές συνθήκες $c_1 = 1, c_2 = 0$

άρα $y_0(\tau) = \cos(\tau)$.

Άρα η (2) γίνεται:

$$y_1'' + y_1 + 1 = [(\cos(\tau))']^2 \Leftrightarrow$$

$$y_1'' + y_1 + 1 = (-\sin(\tau))^2 \Leftrightarrow$$

$$y_1'' + y_1 = \sin^2(\tau) - 1 \Leftrightarrow$$

$$y_1'' + y_1 = -\cos^2(\tau) \Leftrightarrow$$

$$y_1'' + y_1 = -\frac{1}{2}\cos(2\tau) - \frac{1}{2},$$

$$\text{με } y_1(0) = 0, y_1'(0) = 0. \quad (3)$$

Η λύση y_{1h} της ομογενούς (3) είναι:

$$y_{1h} = c_1 \cos(\tau) + c_2 \sin(\tau).$$

Η μερική λύση y_{1p} της (3) (θα την βρούμε με την μέθοδο των προσδιοριστέων συντελεστών) είναι:

$$y_{1p} = A \cos(2\tau) + B \sin(2\tau) + C.$$

Άρα είναι:

$$y_{1p}' = -2A \sin(2\tau) + 2B \cos(2\tau) \text{ και } y_{1p}'' = -4A \cos(2\tau) - 4B \sin(2\tau).$$

Επομένως η (3):

$$-4A\cos(2\tau) - 4B\sin(2\tau) + A\cos(2\tau) + B\sin(2\tau) + C = -\frac{1}{2}\cos(2\tau) - \frac{1}{2} \Leftrightarrow$$

$$-3A\cos(2\tau) - 3B\sin(2\tau) + C = -\frac{1}{2}\cos(2\tau) - \frac{1}{2},$$

άρα: $-3A = -\frac{1}{2} \Leftrightarrow A = \frac{1}{6}, B = 0, C = -\frac{1}{2},$

επομένως: $y_{1p} = \frac{1}{6}\cos(2\tau) - \frac{1}{2}.$

Άρα:

$$y_1 = y_{1h} + y_{1p} \Leftrightarrow y_1 = c_1\cos(\tau) + c_2\sin(\tau) + \frac{1}{6}\cos(2\tau) - \frac{1}{2},$$

με: $y_1(0) = 0, y_1'(0) = 0.$

Από το $y_1(0) = 0 \Leftrightarrow c_1 + \frac{1}{6} - \frac{1}{2} \Leftrightarrow c_1 = \frac{1}{3}$ και από $y_1'(0) = 0 \Leftrightarrow c_2 = 0.$

Επομένως είναι:

$$y_1 = \frac{1}{3}\cos(\tau) + \frac{1}{6}\cos(2\tau) - \frac{1}{2},$$

έτσι η προσεγγιστική λύση του προβλήματος είναι:

$$y(\tau) \simeq \cos(\tau) + \varepsilon \left(\frac{1}{3}\cos(\tau) + \frac{1}{6}\cos(2\tau) - \frac{1}{2} \right).$$

Εδώ να σχολιάσουμε ότι επειδή ο όρος $O(\varepsilon)$ είναι φραγμένος η ασυμπτωτική λύση προσεγγίζει ομοιόμορφα τη λύση για κάθε χρόνο.

Στην παράγραφο 3.3 θα χρησιμοποιήσουμε την παραπάνω μέθοδο για να εξετάσουμε την ευστάθεια του μοντέλου για μικρές διαταραχές της σταθερής κατάστασης.

2. Το βιολογικό φαινόμενο της χημειοταξίας

Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούμε στο φαινόμενο της χημειοταξίας [3],[6],[7],[16] που εξετάζει η επιστήμη της Βιολογίας. Θα δώσουμε τον ορισμό της και παραδείγματα στα οποία εμφανίζεται η χημειοταξία ώστε να γίνει κατανοητός ο μηχανισμός αυτός αλλά παράλληλα να καταδειχθεί ο σημαντικός ρόλος του φαινομένου στη λειτουργία των οργανισμών.

2.1. Ορισμός της χημειοταξίας

Οι μηχανισμοί με τους οποίους ένας ζωντανός οργανισμός, από τον πιο απλό (μονοκύτταρος) μέχρι τον πιο σύνθετο (άνθρωπος), λειτουργεί σε φυσιολογικές και παθολογικές συνθήκες ήταν και θα είναι αντικείμενο μελέτης της Βιολογίας.

Βιολογία είναι η επιστήμη της ζωής (βίος = ζωή και λόγος = διήγηση, εξήγηση, λογική), δηλαδή είναι η επιστήμη που μελετά τη δομή και τη λειτουργία των οργανισμών, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις.

Ένας από τους σημαντικούς μηχανισμούς στη λειτουργία των οργανισμών είναι η χημειοταξία.

Χημειοταξία(chemotaxis) είναι ένας μηχανισμός με τον οποίο τα κύτταρα ή ολόκληροι οργανισμοί κινούνται ως απόκριση σε ένα χημικό ερέθισμα. Το ερέθισμα μπορεί να είναι οποιαδήποτε ουσία που διαχέεται, η οποία ανιχνεύεται από τους υποδοχείς στην επιφάνεια του κυττάρου. Υπάρχουν δύο τύποι χημειοταξίας, η θετική και η αρνητική. *Θετική χημειοταξία* είναι αυτή στην οποία η κίνηση έχει κατεύθυνση προς την πηγή του ερεθίσματος όπου η συγκέντρωση του χημειοτακτικού παράγοντα είναι αυξημένη. Αντίθετα στην *αρνητική χημειοταξία* η κίνηση έχει αντίθετη κατεύθυνση προς το χημικό ερέθισμα. Στους πολυκύτταρους οργανισμούς η χημειοταξία είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη και την κανονική λειτουργία τους.

Η χημειοταξία περιεγράφηκε πρώτη φορά για βακτήρια μετά από πρωτοποριακές μελέτες για την εποχή τους [10],[11] από τον T.W. Engelmann το 1881, τον W.F.Pfeffer το 1884 ενώ ο H.S. Jennings το 1906 περιέγραψε το φαινόμενο στα βλεφαροειδή. Η σημασία της χημειοταξίας στη βιολογία και την κλινική παθολογία έγινε ευρέως αποδεκτή τη δεκαετία του 1930 κατά την οποία συντάχθηκαν οι πιο θεμελιώδεις ορισμοί που αφορούν το

φαινόμενο. Οι πιο σημαντικές πτυχές στον ποιοτικό έλεγχο των αναλύσεων στη χημειοταξία περιεγράφηκαν από τον H. Harris το 1953.

2.2. Η σημασία της χημειοταξίας στη λειτουργία των οργανισμών

Το φαινόμενο της χημειοταξίας είναι σχεδόν άγνωστο στους περισσότερους ανθρώπους και ακόμη περισσότερο είναι άγνωστο πόσο σημαντικό είναι στη λειτουργία ενός οργανισμού. Θα δώσουμε κάποια παραδείγματα [3],[6],[11],[16] για να γίνει κατανοητός ο σημαντικός ρόλος του φαινομένου αυτού.

Τα βακτήρια (μονοκύτταροι και σπάνια πολυκύτταροι οργανισμοί) υπάρχουν σχεδόν παντού όπου υπάρχει ζωή. Η κίνησή τους γίνεται με την βοήθεια «μαστίγιων» τα οποία είτε τους δίνουν την δυνατότητα να κινηθούν ευθεία ή να αλλάξουν πορεία. Από τα πιο γνωστά βακτήρια είναι της *Salmonella* που αναπτύσσεται σε διάφορα τρόφιμα και προκαλεί σοβαρές ασθένειες στο έντερό του ανθρώπου ή το *Escherichia coli* το οποίο υπάρχει στο έντερο του ανθρώπου και ευθύνεται για την καλή λειτουργία του. Η κίνηση των βακτηρίων είναι αποτέλεσμα της απόκρισής τους σε διάφορες χημικές ουσίες (χημειοτακτικά ερεθίσματα). Το αποτέλεσμα τέτοιων ερεθισμάτων μπορεί να προκαλέσει θετική χημειοταξία (χημειο-ελκυστικά) οπότε κινούνται προς το ερέθισμα ή αρνητική χημειοταξία (χημειο-απωθητικά) με αποτέλεσμα την αντίθετη κίνηση προς το ερέθισμα. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι η κίνηση των βακτηρίων με την χημειοταξία είναι σημαντική στο σχηματισμό βιοφίλμ(ομάδες μικροοργανισμών που κολλούν ο ένας πάνω στον άλλο ή πάνω σε επιφάνειες). Το βιοφίλμ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε τεχνικές αποκατάστασης της μόλυνσης στο περιβάλλον όπως για παράδειγμα η απορρύπανση πετρελαιοκηλίδων στη θάλασσα.

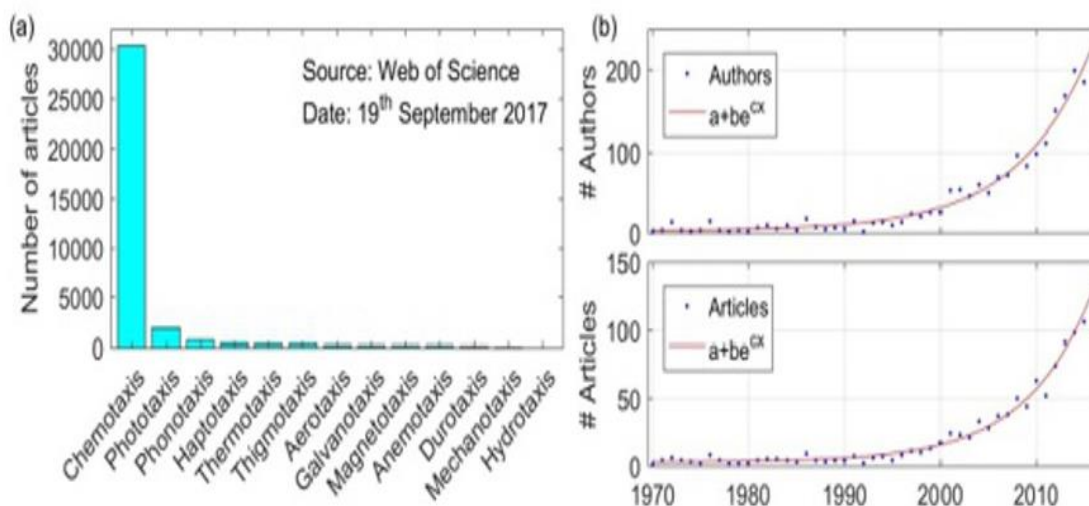
Στην *εμβρυική φάση της εγκυμοσύνης* τα κύτταρα με την χημειοταξία ταξιδεύουν από την πηγή γένεσής τους προς συγκεκριμένες θέσεις και γίνονται σημαντικά δομικά συστατικά για το σχηματισμό διαφόρων οργάνων στο ανθρώπινο οργανισμό. *Νευρώνες* μέσα στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο ως αποτέλεσμα της χημειοταξίας, ταξιδεύουν από τη θέση που δημιουργούνται σε κατάλληλες θέσεις ώστε να σχηματίσουν συνδέσεις που επιτρέπουν λειτουργίες του εγκεφάλου όπως της μάθησης και της γνώσης.

Τα *ουδετερόφιλα* είναι ένα τύπος κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που έχει θεμελιώδη σημασία στην άμυνα του οργανισμού απέναντι στις μολύνσεις. Τα ουδετερόφιλα κινούνται μέσα στο σώμα προς τα σημεία όπου υπάρχει μόλυνση ή τραυματισμός ιστών ως αποτέλεσμα του φαινομένου της χημειοταξίας. Η κίνηση αυτή γίνεται με την

απελευθέρωση εξειδικευμένων πρωτεϊνών (χημειο-ελκτικά) του ανοσοποιητικού συστήματος που ονομάζονται ιντερλευκίνες στα σημεία όπου υπάρχει βλάβη.

Τα καρκινικά κύτταρα κάνουν μετάσταση (κίνηση τους προς άλλες θέσεις από αυτή που πρωτοεμφανίστηκαν) με το φαινόμενο της χημειοταξίας. Κινούνται προς τα λεμφικά αγγεία και μέσω του λεμφικού συστήματος (σύστημα του κυκλοφορικού συστήματος) εξαπλώνονται σε διάφορα άλλα όργανα στο ανθρώπινο σώμα.

Από τα παραπάνω παραδείγματα είναι ξεκάθαρο πόσο σημαντικό είναι το φαινόμενο της χημειοταξίας. Έτσι η μαθηματική μοντελοποίηση στο βιολογικό φαινόμενο της χημειοταξίας αποκτά μεγάλο ενδιαφέρον και είναι πολύ σημαντική στη μελέτη και εξαγωγή αποτελεσμάτων και προβλέψεων σε φαινόμενα που αφορούν την λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού αλλά και πολλών άλλων βιολογικών φαινομένων.



Σχήμα 2. Το επιστημονικό ενδιαφέρον για το φαινόμενο της χημειοταξίας.

(Δημοσιεύτηκε στις 23/6/8018 στο *Journal of Theoretical Biology*).

Στο σχήμα 2 το διάγραμμα (a) δείχνει ότι το φαινόμενο της χημειοταξίας είναι το πιο εντατικά μελετημένο σε σχέση με άλλα φαινόμενα “-taxis” και το διάγραμμα (b) δείχνει την σχεδόν εκθετική αύξηση των συγγραφέων και των άρθρων σχετικά με το φαινόμενο της χημειοταξίας μετά το 1970.

Το 1970 είναι μια χρονιά ορόσημο για την μελέτη της χημειοταξίας γιατί οι Keller-Segel βασιζόμενοι στην εργασία του C. S. Patlak (1953) παρουσίασαν ένα μαθηματικό μοντέλο που αφορούσε το βιολογικό φαινόμενο της χημειοταξίας.

Λόγω των πολλών εφαρμογών της χημειοταξίας στην λειτουργία των οργανισμών, το μοντέλο των Keller-Segel μελετήθηκε και αναλύθηκε από πάρα πολλούς επιστήμονες. Όσο οι επιστήμονες ανακάλυπταν νέους τομείς εφαρμογής του φαινομένου της χημειοταξίας τόσο περισσότερο χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο των Keller-Segel. Σε κάθε νέα περίπτωση έπρεπε να προσαρμοστεί το μοντέλο όσο το δυνατόν καλύτερα γιατί πρέπει να κάνουμε τις κατάλληλες παραδοχές που ανταποκρίνονται στην συγκεκριμένη περίπτωση.

Έτσι για παράδειγμα [3],[4] οι Tranquillo και Lauffenburger(1988) έκαναν μια λεπτομερή ανάλυση της κίνησης των λευκοκυττάρων σαν αποτέλεσμα της χημειοταξίας. Οι Woodward κ.α. (1995), Tyson (1996), Murray κ.α. (1998) και Tyson κ.α. (1999) μετά από πειράματα έδωσαν τιμές για τις παραμέτρους της χημειοταξίας για τα βακτήρια Salmonella και Escherichia coli. Με την συγκεκριμένη περίπτωση χημειοταξίας στο βακτήριο E. coli θα ασχοληθούμε αναλυτικά στο κεφάλαιο 4.

3. Το μοντέλο Keller-Segel στη χημειοταξία

Στο κεφάλαιο αυτό θα ασχοληθούμε με το μοντέλο των Keller και Segel το οποίο το 1970 που παρουσιάστηκε έδωσε τεράστια ώθηση στη μελέτη των βιολογικών φαινομένων στα οποία εμφανίζεται η χημειοταξία.

3.1. Η γενική μορφή του μοντέλου Keller-Segel

Ο C.S. Patlak το 1953 εξάγει τη μερική διαφορική εξίσωση του τυχαίου περιπάτου ενός σωματιδίου [7] ως αποτέλεσμα της εσωτερική προκατάληψης (internal bias) και της εξωτερικής προκατάληψης (external bias).

Ο όρος εσωτερική προκατάληψη σημαίνει ότι η πιθανότητα ένα σωματίδιο να ταξιδεύει σε μια δεδομένη κατεύθυνση δεν είναι απαραίτητα η ίδια για όλες τις κατευθύνσεις αλλά εξαρτάται μόνο από την προηγούμενη κατεύθυνση κίνησης του σωματιδίου.

Ο όρος εξωτερική προκατάληψη σημαίνει ότι η πιθανότητα ένα σωματίδιο να ταξιδεύει σε μία δεδομένη κατεύθυνση εξαρτάται από μία εξωτερική δύναμη που ασκείται στο σωματίδιο.

Ωστόσο ο Patlak αντί να μιλάει για την πιθανότητα ένα σωματίδιο να βρίσκεται σ' ένα σημείο, μιλάει για μεγάλο αριθμό σωματιδίων που κινούνται γύρω από το σημείο. Επομένως μιλάει για την πυκνότητα των σωματιδίων γύρω από ένα σημείο ως μέτρο της απαιτούμενης πιθανότητας.

Έτσι στην περίπτωση ενός τυχαίου περιπάτου μιλάει για ένα σωματίδιο που ταξιδεύει σε ευθεία γραμμή για ένα χρονικό διάστημα t με μία μέση ταχύτητα v πριν στρίψει, όπου στροφή σημαίνει αλλαγή κατεύθυνσης της κίνησης του σωματιδίου.

Για να γίνει εντελώς σαφής η ιδέα ενός τυχαίου περιπάτου, σε αντίθεση με την διάχυση, ο Patlak υποθέτει ότι τα σωματίδια έχουν αμελητέες αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους και επομένως η σύγκρουση μεταξύ των σωματιδίων μπορεί να αγνοηθεί.

Έτσι οι υποθέσεις που κάνει ο Patlak είναι:

1. Τα σωματίδια έχουν αμελητέα αλληλεπίδραση μεταξύ τους.
2. Κάθε φορά το σωματίδιο ξεκινάει να ταξιδεύει χωρίς «μνήμη», δηλαδή δεν επηρεάζεται από το χρόνο t και την μέση ταχύτητα v της προηγούμενης κίνησης.
3. Ο χρόνος που διαρκεί μία στροφή είναι αμελητέος σε σύγκριση με το χρόνο κίνησης ανάμεσα σε δύο διαδοχικές στροφές.

4. Κατά την διάρκεια μιας χρονικής μονάδας ο αριθμός των σωματιδίων σε κάθε στοιχειώδη περιοχή, καθώς και κατανομές των t και v , παραμένουν περίπου ίδιες.

Με τις παραπάνω παραδοχές ο Patlak εξάγει μια τροποποιημένη εξίσωση των Fokker-Planck. Έτσι προκύπτει η μερική διαφορική εξίσωση για τον τυχαίο περίπατο με εσωτερική και εξωτερική προκατάληψη. Πάνω σ' αυτή την εξίσωση βασίστηκαν αρχικά οι Keller-Segel για την πρώτη εξίσωση του μοντέλου που παρουσίασαν.

Έτσι οι Keller και Segel το 1970 παρουσίασαν ένα σύστημα τεσσάρων ισχυρά συζευγμένων παραβολικών μερικών διαφορικών εξισώσεων [1],[7],[8],[9],[16] που περιγράφει την συσσώρευση κυττάρων της *Dictyostelium discoideum* (ένα είδος αμοιβάδας που υπάρχει στο έδαφος). Αυτό το μοντέλο ήταν αρκετά σύνθετο, έτσι υιοθετώντας την αρχή: «είναι χρήσιμο για λόγους σαφήνειας να χρησιμοποιούμε το απλούστερο λογικό μοντέλο», θεώρησαν ότι το φαινόμενο που περιγράφει το μοντέλο βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση όσον αφορά την χημική αντίδραση αλλά και ότι η συνολική συγκέντρωση του ενζύμου (δεσμευμένου και ελεύθερου) είναι σταθερή. Με την παραδοχή αυτή κατέληξαν σε ένα μοντέλο δύο ισχυρά συζευγμένων μη γραμμικών παραβολικών εξισώσεων.

Η γενική μορφή του μοντέλου αποτελείται από τις εξισώσεις:

$$u_t = \nabla \cdot (k_1(u,v) \nabla u - k_2(u,v) u \nabla v) + k_3(u,v).$$

$$v_t = D_v \Delta v + k_4(u,v) - k_5(u,v)v.$$

Τα u και v είναι συναρτήσεις του x και t (θέση και χρόνος αντίστοιχα) και εκφράζουν την πυκνότητα του πληθυσμού των κυττάρων και του χημειοελκτικού αντίστοιχα. Τα k_1, k_2, k_3, k_4, k_5 είναι συναρτήσεις των u, v και αφορούν την :

k_1 : διαχυτικότητα των κυττάρων,

k_2 : χημειοτακτική ευαισθησία,

k_3 : ανάπτυξη / θάνατο των κυττάρων,

k_4 : παραγωγή του χημικού ερεθίσματος,

k_5 : υποβάθμιση του χημικού ερεθίσματος.

3.1.1. Παραγωγή του κλασικού μοντέλου Keller-Segel

Το κλασικό μοντέλο K-S αποτελείται από τις εξισώσεις :

$$u_t = \nabla \cdot (D_1 \nabla u - \chi u \nabla v) + f(u, v). \quad (3.1)$$

$$v_t = D_2 \Delta v + g(u, v) - h(u, v). \quad (3.2)$$

Η εξίσωση (3.1) αντιπροσωπεύει την διακύμανση (ρυθμός μεταβολής με το χρόνο) της κυτταρικής πυκνότητας (πληθυσμός κυττάρων) με την πάροδο του χρόνου ενώ η (3.2) αντιπροσωπεύει την διακύμανση (ρυθμός μεταβολής με το χρόνο) της συγκέντρωσης του χημειοελκτικού (παραγωγή / κατανάλωση) με την πάροδο του χρόνου.

Το D_1 είναι ο συντελεστής διάχυσης των κυττάρων, το χ εκφράζει την χημειοτακτική ευαισθησία του κυττάρου, η f ρυθμίζει τη γέννηση / θάνατο των κυττάρων καθορίζοντας το πλήθος των κυττάρων και ονομάζεται συνάρτηση πηγής (η f μπορεί να έχει τη μορφή της λογιστικής συνάρτησης), το D_2 είναι ο συντελεστής διάχυσης του χημειοελκτικού, η g ρυθμίζει την παραγωγή του χημειοελκτικού ενώ η h την κατανάλωση του, δηλαδή την μείωση της τιμής του χημειοελκτικού.

Η διάχυση και η χημειοταξία έχουν μία Λαπλασιανή συμβολή στην (3.1). Η διάχυση είναι σταθεροποιητική δύναμη ενώ η χημειοταξία αποσταθεροποιητική (ένα είδος αρνητικής διάχυσης) και έτσι ερμηνεύεται το αρνητικό πρόσημο μπροστά από τον όρο $\chi \nabla v$.

Θα δούμε τα βήματα που ακολουθούμε για την παραγωγή του μοντέλου [3],[16]. Ξεκινάμε με το βασικό νόμο διατήρησης. Θεωρούμε μια επιφάνεια S που έχει όγκο V και συμβολίζουμε $\partial\Omega$ και $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ αντίστοιχα και την συνάρτηση u που εκφράζει την πυκνότητα του πληθυσμού των κυττάρων. Ο συνολικός πληθυσμός των κυττάρων στο S είναι ίσος με

$\int_{\Omega} u dx$. Επιπλέον το συνολικό ποσό παραγωγής / θανάτου των κυττάρων, δηλαδή του u στο

Ω θα είναι $\int_{\Omega} f dx$, ενώ η ροή των κυττάρων στο σύνορο $\partial\Omega$, συμβολίζεται με Φ και για

$n(s)$ το μοναδιαίο κάθετο διάνυσμα στο σύνορο του Ω με φορά προς τα έξω, είναι

$\int_{\partial\Omega} \Phi \cdot n ds$. Επομένως έχουμε:

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} u dx = - \int_{\partial\Omega} \Phi \cdot n ds + \int_{\Omega} f dx . \quad (3.3)$$

Όμως από το θεώρημα απόκλισης προκύπτει ότι:

$$\int_{\partial\Omega} \Phi \cdot n ds = \int_{\Omega} \nabla \cdot \Phi dx .$$

Άρα η (3.3) γράφεται:

$$\int_{\Omega} u_t dx = - \int_{\Omega} \nabla \cdot \Phi dx + \int_{\Omega} f dx . \quad (3.4)$$

Δεδομένου ότι η συνάρτηση πυκνότητας του πληθυσμού u είναι συνεχής και ο όγκος Ω έχει επιλεγεί τυχαία, το ολοκλήρωμα θα πρέπει να είναι μηδέν,

η (3.4) γράφεται:

$$\int_{\Omega} (u_t + \nabla \cdot \Phi - f) dx = 0 \Leftrightarrow$$

$$u_t = -\nabla \cdot \Phi + f. \quad (3.5)$$

Η εξίσωση (3.5) ισχύει γενικά για οποιαδήποτε ροή Φ η οποία οφείλεται είτε στη διάχυση είτε σε κάποιους άλλους παράγοντες. Στο μοντέλο της χημειοταξίας η συνολική ροή Φ_{total} οφείλεται στην κυτταρική διάχυση $\Phi_{\text{diffusion}}$ και στη ροή λόγω χημειοταξίας $\Phi_{\text{chemotaxis}}$. Άρα είναι:

$$\Phi_{\text{total}} = \Phi_{\text{diffusion}} + \Phi_{\text{chemotaxis}}.$$

Από το νόμο του Fick για την κυτταρική διάχυση είναι $\Phi_{\text{diffusion}} = -D_1 \nabla u$ με $D_1 > 0$, ο συντελεστής κυτταρικής διάχυσης και $\Phi_{\text{chemotaxis}} = \chi u \nabla v$ όπου χ είναι ο συντελεστής χημειοτακτικής ευαισθησίας.

Επομένως έχουμε:

$$\Phi_{\text{total}} = -D_1 \nabla u + \chi u \nabla v,$$

άρα η (3.5) γράφεται:

$$u_t = \nabla \cdot (D_1 \nabla u - \chi u \nabla v) + f \Leftrightarrow$$

$$u_t = \nabla \cdot D_1 \nabla u - \nabla \cdot \chi u \nabla v + f.$$

Για την παραγωγή της εξίσωσης (3.2) όπου v είναι η συνάρτηση που εκφράζει την πυκνότητα (ποσότητα) του χημειοελκτικού, θα εφαρμόσουμε την ίδια διαδικασία όπως παραπάνω με την μόνη διαφορά ότι η ροή του χημειοελκτικού οφείλεται μόνο στην διάχυση.

Έχουμε:

$$\Phi_{\text{total}} = \Phi_{\text{diffusion}} \Leftrightarrow \Phi_{\text{total}} = -D_2 \nabla v.$$

Επομένως:

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} v dx = - \int_{\Omega} \nabla \cdot \Phi dx + \int_{\Omega} g dx - \int_{\Omega} h dx.$$

Άρα:

$$\int_{\Omega} (v_t + \nabla \cdot \Phi - g + h) dx = 0 \Leftrightarrow$$

$$v_t = -\nabla \cdot \Phi + g - h \Leftrightarrow$$

$$v_t = \nabla \cdot D_2 \nabla v + g - h \Leftrightarrow$$

$$v_t = D_2 \Delta v + g - h .$$

Έτσι καταλήγουμε στο σύστημα των εξισώσεων (3.1) και (3.2) που μπορούμε να το γράψουμε στην ακόλουθη μορφή:

$$u_t = \nabla \cdot D_1 \nabla u - \nabla \cdot \chi u \nabla v + f(u, v) \text{ στο } \Omega \times (0, \infty) \quad (3.6)$$

$$v_t = D_2 \Delta v + g(u, v) - h(u, v) \text{ στο } \Omega \times (0, \infty) \quad (3.7)$$

Επίσης μπορούμε να θεωρήσουμε συνοριακές συνθήκες μηδενικής ροής (που αντιστοιχούν σε απομονωμένο χωρίο), δηλαδή π.χ.:

$$\frac{\partial u}{\partial n} = \frac{\partial v}{\partial n} = 0 \text{ στο } \Omega \times (0, \infty) \quad (\Sigma 1)$$

και μη αρνητικές συναρτήσεις u_0 και v_0 για αρχικές συνθήκες:

$$u(x, 0) = u_0(x) \geq 0, v(x, 0) = v_0(x) \geq 0 . \quad (\Sigma 2)$$

Κάνοντας τις παραπάνω παραδοχές και έχοντας ομοιογενής συνοριακές συνθήκες Neumann έχουμε ένα μοντέλο που ικανοποιεί τα δεδομένα στη μελέτη του βακτηρίου *Escherichia coli* με το οποίο θα ασχοληθούμε στο επόμενο κεφάλαιο. Βέβαια υπάρχουν φαινόμενα χημειοταξίας όπου κατάλληλες συνθήκες για να περιγράψουμε είναι οι συνθήκες Dirichlet ή Robin, δηλαδή όπου στο σύνορο έχουμε μηδενικές τιμές ή έχουμε ροή κυττάρων ή χημειοτακτικού στο σύνορο.

3.2. Το minimal model Keller-Segel και οι παραλλαγές του

Το κλασικό μοντέλο K-S αποτέλεσε την βάση ώστε να αναπτυχθούν πολλά μοντέλα. Ακολουθώντας τις παραδοχές που κάνουμε για το φαινόμενο, ώστε να μπορεί να περιγραφεί όσο πιο πιστά γίνεται αλλά και να είναι όσο το δυνατόν πιο απλό έχουμε μια παραλλαγή [6],[7],[16] του κλασικού μοντέλου.

Θα υποθέσουμε ότι:

1. Τα μεμονωμένα κύτταρα κινούνται λόγω μιας τυχαίας κίνησης και λόγω του χημειοελκτικού.
2. Το κύτταρο ούτε πεθαίνει ούτε διαιρείται.
3. Το χημειοελκτικό παράγεται με σταθερό ρυθμό.
4. Ο ρυθμός αποδόμησης του χημειοελκτικού εξαρτάται γραμμικά από την συγκέντρωσή του.
5. Το χημειοελκτικό διαχέεται παθητικά στο χωρίο.

Με τις υποθέσεις αυτές είναι: $f(u,v)=0$, ο όρος $g(u,v)$ είναι συνάρτηση μόνο του u και ο $h(u,v)$ μόνο του v . Επίσης οι συντελεστές D_1, D_2 και χ είναι θετικοί.

Τώρα οι εξισώσεις (3.6) και (3.7) γίνονται:

$$u_t = \nabla \cdot D_1 \nabla u - \nabla \cdot \chi u \nabla v \Leftrightarrow u_t = D_1 \Delta u - \nabla \cdot \chi u \nabla v \quad (3.8)$$

$$v_t = \nabla \cdot D_2 \nabla v + g(u) - h(v) \Leftrightarrow v_t = D_2 \Delta v + g(u) - h(v) \quad (3.9)$$

Το σύστημα με τις εξισώσεις (3.8) και (3.9) μαζί με τις συνθήκες ($\Sigma 1$) και ($\Sigma 2$) ορίζουν το *minimal model* στη θεωρία της χημειοταξίας.

3.2.1. Παραλλαγές στο minimal model

Από το μοντέλο αυτό παράγονται κάποιες παραλλαγές ανάλογα με τα δεδομένα και τις παραδοχές [6] που ισχύουν σε κάθε περίπτωση.

1) Μοντέλο ευαισθησίας που εξαρτάται από το σήμα του χημειοελεκτικού.

Σε αυτή την περίπτωση θεωρούμε χημειοτακτική απόκριση γίνεται μέσω της εξωτερικής ανίχνευσης ενός σήματος από υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας. Το σήμα περνάει στο εσωτερικό του κυττάρου λόγω του μετασχηματισμού του εσωτερικού του υποδοχέα. Το αποτέλεσμα είναι η κίνηση αλλά και ο έλεγχος της παραγωγής και τελικά η υποβάθμιση του σήματος. Έτσι το σήμα επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό διαφορετικά στοιχεία του μοντέλου.

Μαθηματικά αυτό εκφράζεται από την προσθήκη του όρου $\frac{1}{(1+av)^2}$ ή εναλλακτικά του όρου $\frac{1+b}{u+b}$ στον όρο $\nabla \cdot \chi u \nabla v$ της εξίσωσης.

Έτσι έχουμε τα μοντέλα:

α) “receptor model”

$$u_t = D_1 \Delta u - \nabla \cdot \frac{\chi u}{(1+av)^2} \nabla v$$

$$v_t = D_2 \Delta v + g(u) - h(v)$$

το οποίο για $a \rightarrow 0$ είναι το minimal model των εξισώσεων (3.8) και (3.9).

β) “logistic model”

$$u_t = D_1 \Delta u - \nabla \cdot \chi u \frac{1+b}{u+b} \nabla v$$

$$v_t = D_2 \Delta v + g(u) - h(v)$$

το οποίο για $b \rightarrow \infty$ είναι το minimal model των εξισώσεων (3.8) και (3.9).

2) Μοντέλο ευαισθησίας που εξαρτάται από την πυκνότητα του χημειοελκτικού.

Υποθέτουμε ότι τα κύτταρα έχουν έναν ορισμένο περιορισμένο (μη μηδενικό) όγκο και η κατάληψη μιας περιοχής περιορίζει άλλα κύτταρα να διεισδύσουν. Έτσι προκύπτει μια συνάρτηση χημειοτακτικής ευαισθησίας που εξαρτάται από την πυκνότητα των κυττάρων. Επομένως εισάγουμε στο μοντέλο μια συνάρτηση που εκφράζει την πιθανότητα εύρεσης χώρου δεδομένου μιας τοπικής πυκνότητας κυττάρων. Στην περίπτωση αυτή η μαθηματική προσαρμογή του μοντέλου εκφράζεται από την προσθήκη του όρου $1 - \frac{u}{c}$ ή εναλλακτικά του όρου $\frac{1}{1+eu}$ στον όρο $\nabla \cdot \chi u \nabla v$ της εξίσωσης.

Έτσι έχουμε τα μοντέλα:

α) “volume-filling”

$$\begin{aligned} u_t &= D_1 \Delta u - \nabla \cdot \chi u \left(1 - \frac{u}{c}\right) \nabla v \\ v_t &= D_2 \Delta v + g(u) - h(v) \end{aligned}$$

το οποίο για $c \rightarrow \infty$ είναι το minimal model των εξισώσεων (3.8) και (3.9).

β) ή το

$$\begin{aligned} u_t &= D_1 \Delta u - \nabla \cdot \chi \frac{u}{1+eu} \nabla v \\ v_t &= D_2 \Delta v + g(u) - h(v) \end{aligned}$$

το οποίο για $e \rightarrow 0$ είναι το minimal model των εξισώσεων (3.8) και (3.9).

3) Το μοντέλο μη γραμμικής διάχυσης (nonlinear diffusion)

Τυπικά τα μοντέλα χημειοταξίας ενσωματώνουν έναν όρο διάχυσης των κυττάρων για να μοντελοποιήσουν έναν μη κατευθυνόμενο ή τυχαίο παράγοντα στην κίνηση τους. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων θεωρούμε έναν σταθερό συντελεστή διάχυσης, ωστόσο είναι πολύ πιθανόν ο συντελεστής διάχυσης να μην είναι σταθερός και να εξαρτάται μη γραμμικά από την συγκέντρωση του χημειοελκτικού ή/και την πυκνότητα των κυττάρων. Μαθηματικά αυτό εκφράζεται θέτοντας τον εκθέτη n στο u στο όρο $\nabla \cdot D_1 u \nabla v$ της εξίσωσης.

Έτσι έχουμε το μοντέλο:

$$\begin{aligned} u_t &= \nabla \cdot D_1 u^n \nabla u - \nabla \cdot \chi u \nabla v \\ v_t &= D_2 \Delta v + g(u) - h(v) \end{aligned}$$

το οποίο για $n \rightarrow 0$ είναι το minimal model των εξισώσεων (3.8) και (3.9).

4) Το μη γραμμικό μοντέλο κινητικής σήματος (*nonlinear signal kinetics*).

Όπως αναφέραμε η απόκριση των κυττάρων σε εξωτερικά σήματα μπορεί να προκαλέσει εκτός από την κίνηση και τον έλεγχο ή την υποβάθμιση του σήματος. Αυτό μπορεί να συμβεί είτε από το ίδιο το σήμα είτε από άλλες εξωτερικές πηγές (κορεσμός σήματος). Έτσι δεχόμαστε ότι έχουμε ένα μη γραμμικό μοντέλο κινητικής σήματος. Στην περίπτωση αυτή αυτό εκφράζεται μαθηματικά με την προσθήκη του όρου $\frac{1}{1+kg(u)}$ στον όρο $g(u)$.

Έτσι έχουμε το μοντέλο:

$$\begin{aligned}u_t &= D_1 \Delta u - \nabla \cdot \chi u \nabla v \\v_t &= D_2 \Delta v + \frac{g(u)}{1+kg(u)} - h(v)\end{aligned}$$

το οποίο για $k \rightarrow 0$ είναι το minimal model των εξισώσεων (3.8) και (3.9).

3.3. Ανάλυση του minimal model των Keller-Segel

Όπως είδαμε το minimal model του K-S μοντέλου στη χημειοταξία είναι δύο συζευγμένες μη γραμμικές ΜΔΕ:

$$u_t = \nabla \cdot D_1 \nabla u - \nabla \cdot \chi u \nabla v \quad (3.10)$$

$$v_t = D_2 \nabla^2 v + au - bv \quad (3.11)$$

και επομένως η εύρεση αναλυτικής λύσης είναι πάρα πολύ δύσκολη. Για να απλοποιήσουμε το μοντέλο ώστε να το μελετήσουμε [16] θα θεωρήσουμε ότι η λύση των ΜΔΕ είναι σταθερή ως προς τη θέση x και το χρόνο t , δηλαδή έχουμε ομοιογενή σταθερή κατάσταση ισορροπίας (*homogeneous steady state*).

Έστω $u(x,t)=u_{ss}$ και $v(x,t)=v_{ss}$ σταθερές.

Άρα:

$$\left. \begin{aligned}\frac{\partial u_{ss}}{\partial x} &= \frac{\partial v_{ss}}{\partial x} = 0 \\ \frac{\partial u_{ss}}{\partial t} &= \frac{\partial v_{ss}}{\partial t} = 0\end{aligned}\right\} \Leftrightarrow au_{ss} = bv_{ss},$$

συνεπώς έχουμε εξισορρόπηση του ρυθμού παραγωγής και κατανάλωσης του χημειοελκτικού.

Αν η ομοιογενής σταθερή κατάσταση ισορροπίας είναι σταθερή σε μικρές διαταραχές χωρίς να έχουμε διάχυση αλλά ασταθής σε μικρές χωρικές διαταραχές όταν έχουμε διάχυση τότε

το σύστημα εμφανίζει αστάθεια Turing [2],[5](ο Alan Turing το 1952 έδειξε ότι στις εξισώσεις διάχυσης-αντίδρασης όταν έχουμε διακύμανση της συγκέντρωσης του χημικού παράγοντα, εδώ του χημειοελεκτρικού, με το πέρασμα του χρόνου μπορεί να επέλθει αστάθεια και να έχουμε απώλεια της ομοιογενούς ισορροπίας). Άρα η διάχυση είναι η κύρια αιτία που οδηγεί σε χωρικά ανομοιογενή αστάθεια.

Για να προσδιορίσουμε τις αναγκαίες και ικανές συνθήκες για την αστάθεια της ομοιογενούς σταθερής κατάστασης που προκαλείται από την διάχυση πρέπει να εξετάσουμε τις χωρικά ανομοιογενείς διαταραχές και επίσης αν αυτές αυξάνονται ή εξασθενούν με το χρόνο.

Αν έχουμε αύξηση, τότε μία κατάσταση κοντά στη χωρικά ομοιόμορφη σταθερή κατάσταση θα αποσταθεροποιηθεί και θα οδηγηθούμε σε μία νέα κατάσταση στην οποία κυριαρχούν οι χωρικές διακυμάνσεις.

Θα κάνουμε την ανάλυση στη μια διάσταση (χάρην απλοποίησης της διαδικασίας) και θα θεωρήσουμε τις $u^*(x,t)$ και $v^*(x,t)$ ώστε να ισχύει:

$$u(x,t)=u_{ss}+u^*(x,t) \quad (1)$$

και

$$v(x,t)=v_{ss}+v^*(x,t). \quad (2)$$

Αντικαθιστούμε στην (3.10) την (1) και έτσι προκύπτει:

$$\frac{\partial u^*}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 u^*}{\partial x^2} - \chi \left(u_{ss} + u^* \right) \frac{\partial^2 v^*}{\partial x^2} + \frac{\partial u^*}{\partial x} \frac{\partial v^*}{\partial x},$$

δηλαδή

$$\frac{\partial u^*}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 u^*}{\partial x^2} - \chi \left(u_{ss} \frac{\partial^2 v^*}{\partial x^2} + u^* \frac{\partial^2 v^*}{\partial x^2} + \frac{\partial u^*}{\partial x} \frac{\partial v^*}{\partial x} \right).$$

Η παραπάνω εξίσωση εξακολουθεί να είναι μη γραμμική αλλά μπορούμε να θεωρήσουμε τις ποσότητες $u^* \frac{\partial^2 v^*}{\partial x^2}$, $\frac{\partial u^*}{\partial x} \frac{\partial v^*}{\partial x}$ πολύ μικρότερες σε σχέση με άλλες στην εξίσωση και επομένως μπορούμε να τις παραλείψουμε. Επομένως προκύπτει η εξίσωση:

$$\frac{\partial u^*}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 u^*}{\partial x^2} - \chi u_{ss} \frac{\partial^2 v^*}{\partial x^2}. \quad (3.12)$$

Αντικαθιστούμε στην (3.11) την (2) και έτσι προκύπτει:

$$\frac{\partial v^*}{\partial t} = D_2 \frac{\partial^2 v^*}{\partial x^2} + a u^* - b v^*. \quad (3.13)$$

Οι συνοριακές συνθήκες για το παραπάνω σύστημα εξισώσεων (3.12) και (3.13) είναι:

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial u^*}{\partial x} &= 0 \\ \frac{\partial v^*}{\partial x} &= 0 \end{aligned} \right\} \text{για } x=0 \text{ και } x=L \text{ με } x \in [0, L].$$

Αντικαθιστούμε τα u^* και v^* με το διάνυσμα $y = \begin{pmatrix} u - u_{ss} \\ v - v_{ss} \end{pmatrix}$.

Με τον τρόπο αυτό το σύστημα των εξισώσεων (3.12) και (3.13) γράφεται:

$$y_t = A \nabla^2 y + B y, \quad (3.14)$$

$$\text{όπου } A = \begin{pmatrix} D_1 & -\chi u_{ss} \\ 0 & D_2 \end{pmatrix} \text{ και } B = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ a & -b \end{pmatrix}.$$

Αν ορίσουμε ως $Y(x)$ την ανεξάρτητη χρονικά λύση της εξίσωσης με μορφή $\nabla^2 Y + k^2 Y = 0$ γνωρίζουμε ότι έχει λύση την $Y_k(x) = \cos\left(\frac{\pi n x}{L}\right)$, $n=1, 2, \dots$.

Ο αριθμός k ονομάζεται αριθμός κύματος και είναι $k^2 = \frac{n^2 \pi^2}{L^2}$.

Άρα η γενική λύση της εξίσωσης (3.14) θα πρέπει να είναι της μορφής:

$$y(x, t) = \sum_k c_k e^{\lambda t} Y_k(x). \quad (3.15)$$

Αν αντικαταστήσουμε στην (3.14) θα έχουμε:

$$\lambda Y_k = B Y_k - k^2 A Y_k. \quad (3.16)$$

όπου λ η ιδιοτιμή της εξίσωσης (3.16).

Οι τιμές για το λ προκύπτουν από την επίλυση της εξίσωσης:

$$\det \left(\begin{pmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ a & -b \end{pmatrix} + k^2 \begin{pmatrix} D_1 & -\chi u_{ss} \\ 0 & D_2 \end{pmatrix} \right) = 0 \Leftrightarrow \begin{vmatrix} \lambda + k^2 D_1 & -k^2 \chi u_{ss} \\ -a & \lambda + b + k^2 D_2 \end{vmatrix} = 0.$$

Άρα το λ είναι λύση της εξίσωσης:

$$\lambda^2 + p\lambda + q = 0 \quad (3.17)$$

με

$$p = k^2(D_1 + D_2) + b \text{ και } q = k^2[D_1(D_2 k^2 + b) - a \chi u_{ss}].$$

Το σύστημα παρουσιάζει ευστάθεια αν $\text{Re}(\lambda) < 0$ για μικρές διαταραχές με την έννοια ότι η $y \rightarrow 0$ για μεγάλους χρόνους, ενώ αν $\text{Re}(\lambda) > 0$ το σύστημα είναι ασταθές δεδομένου ότι η y γίνεται πολύ μεγάλη καθώς $t \rightarrow \infty$.

Όπως είναι φανερό από τους συντελεστές της εξίσωσης (3.17) για τις ιδιοτιμές λ , οι συντελεστές D_1, D_2, χ, k καθορίζουν την ευστάθεια του συστήματος. Έτσι αν γνωρίζουμε τους συντελεστές D_1, D_2, χ τότε μπορούμε να προσδιορίσουμε τις τιμές του k για τις οποίες έχουμε αστάθεια.

3.4. Αριθμητική λύση του minimal model

Η επίλυση ΜΔΕ με αναλυτικές μεθόδους παρουσιάζει αρκετά μεγάλη δυσκολία και για τον λόγο αυτό επιλέγουμε αριθμητικές μεθόδους επίλυσης [12],[13],[14]. Μια τέτοια αναλυτική μέθοδος είναι η μέθοδος των πεπερασμένων διαφορών (Euler).

Με την μέθοδο αυτή χωρίζουμε το διάστημα $[a, \beta]$ των τιμών της μεταβλητής x σε n ίσα υπο-διαστήματα με μήκος $\Delta x = \frac{\beta - \alpha}{n}$ το οποίο ονομάζεται βήμα διακριτοποίησης. Έτσι δημιουργούμε $n+1$ σημεία διαμέρισης με $\alpha = x_0, x_1 = \alpha + 1\Delta x, x_2 = \alpha + 2\Delta x, \dots, x_i = \alpha + i\Delta x, \dots, x_n = \alpha + n\Delta x = \beta$.

Για το $x \in [0, L]$ με $\Delta x = \frac{L}{n}$ είναι $x_0 = 0, x_1 = \Delta x, x_2 = 2\Delta x, \dots, x_i = i\Delta x, \dots, x_n = L$.

Για το $t \in [0, T]$ με $\Delta t = \frac{T}{m}$ είναι $t_0 = 0, t_1 = \Delta t, t_2 = 2\Delta t, \dots, t_j = j\Delta t, \dots, t_m = T$.

Έτσι για τις $u(x, t)$ και $v(x, t)$ δημιουργούμε κομβικά σημεία (x_i, t_j) συμβολίζοντας με $u_{i,j}$ και $v_{i,j}$ τις τιμές $u(x_i, t_j) = u(i\Delta x, j\Delta t)$ και $v(x_i, t_j) = v(i\Delta x, j\Delta t)$ αντίστοιχα.

Με τη μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών χρησιμοποιώντας τις κεντρικές διαφορές, προσεγγιστικά οι μερικές παράγωγοι $\frac{\partial u}{\partial x}, \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \frac{\partial v}{\partial x}, \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$ είναι:

$$\left(\frac{\partial u}{\partial x} \right)_{i,j} = \frac{u_{i+1,j} - u_{i-1,j}}{2\Delta x} \text{ και } \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \right)_{i,j} = \frac{u_{i+1,j} - 2u_{i,j} + u_{i-1,j}}{(\Delta x)^2},$$

$$\left(\frac{\partial v}{\partial x} \right)_{i,j} = \frac{v_{i+1,j} - v_{i-1,j}}{2\Delta x} \text{ και } \left(\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} \right)_{i,j} = \frac{v_{i+1,j} - 2v_{i,j} + v_{i-1,j}}{(\Delta x)^2}.$$

Για τις $\frac{\partial u}{\partial t}, \frac{\partial v}{\partial t}$ χρησιμοποιούμε τις προς τα εμπρός διαφορές:

$$\left(\frac{\partial u}{\partial t} \right)_{i,j} = \frac{u_{i,j+1} - u_{i,j}}{\Delta t} \text{ και } \left(\frac{\partial v}{\partial t} \right)_{i,j} = \frac{v_{i,j+1} - v_{i,j}}{\Delta t}.$$

θεωρούμε το minimal model των Keller-Segel στην μορφή:

$$u_t = \nabla \cdot D_1 \nabla u - \nabla \cdot \chi u \nabla v \Leftrightarrow \frac{\partial u}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \chi \left(\frac{\partial u}{\partial x} \frac{\partial v}{\partial x} + u \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} \right). \quad (3.18)$$

$$v_t = D_2 \nabla^2 v + u - v \Leftrightarrow \frac{\partial v}{\partial t} = D_2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + u - v. \quad (3.19)$$

$$\left. \begin{array}{l} \frac{\partial u}{\partial x} = 0 \\ \frac{\partial v}{\partial x} = 0 \end{array} \right\}, \text{για } x=0 \text{ και } x=L \text{ με } x \in [0, L]. \quad (\Sigma\Sigma)$$

$$u(x, 0) = u_0(x) \geq 0, v(x, 0) = v_0(x) \geq 0. \quad (\Lambda\Sigma)$$

Άρα με την μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών, το μοντέλο έχει αριθμητική λύση που προκύπτει από τις διακριτοποιημένες εξισώσεις:

$$\begin{aligned} \frac{u_{i,j+1} - u_{i,j}}{\Delta t} = & D_1 \frac{u_{i+1,j} - 2u_{i,j} + u_{i-1,j}}{(\Delta x)^2} - \chi \frac{u_{i+1,j} - u_{i-1,j}}{2\Delta x} \frac{v_{i+1,j} - v_{i-1,j}}{2\Delta x} \\ & - \chi u_{i,j} \frac{v_{i+1,j} - 2v_{i,j} + v_{i-1,j}}{(\Delta x)^2}, \end{aligned} \quad (3.20)$$

και την

$$\frac{v_{i,j+1} - v_{i,j}}{\Delta t} = D_2 \frac{v_{i+1,j} - 2v_{i,j} + v_{i-1,j}}{(\Delta x)^2} + u_{i,j} - v_{i,j}. \quad (3.21)$$

Από την (3.20) προκύπτει:

$$\begin{aligned} u_{i,j+1} = & \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} D_1 (u_{i+1,j} - 2u_{i,j} + u_{i-1,j}) - \chi \frac{\Delta t}{4(\Delta x)^2} (u_{i+1,j} - u_{i-1,j})(v_{i+1,j} - v_{i-1,j}) - \\ & - \chi \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} u_{i,j} (v_{i+1,j} - 2v_{i,j} + v_{i-1,j}) + u_{i,j}. \end{aligned} \quad (3.22)$$

Από την (3.21) προκύπτει:

$$v_{i,j+1} = \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} D_2 (v_{i+1,j} - 2v_{i,j} + v_{i-1,j}) + u_{i,j} \Delta t + (1 - \Delta t) v_{i,j}. \quad (3.23)$$

Για τις συνοριακές συνθήκες ($\Sigma\Sigma$) έχουμε:

$$\frac{u_{1,j} - u_{0,j}}{\Delta x} = 0 \Leftrightarrow u_{1,j} = u_{0,j}, \quad (3.24)$$

$$\frac{u_{n,j} - u_{n-1,j}}{\Delta x} = 0 \Leftrightarrow u_{n,j} = u_{n-1,j}, \quad (3.25)$$

$$\frac{v_{1,j} - v_{0,j}}{\Delta x} = 0 \Leftrightarrow v_{1,j} = v_{0,j}, \quad (3.26)$$

$$\frac{v_{n,j} - v_{n-1,j}}{\Delta x} = 0 \Leftrightarrow v_{n,j} = v_{n-1,j}. \quad (3.27)$$

Όμοια για τις αρχικές συνθήκες ($\Lambda\Sigma$) θέτουμε:

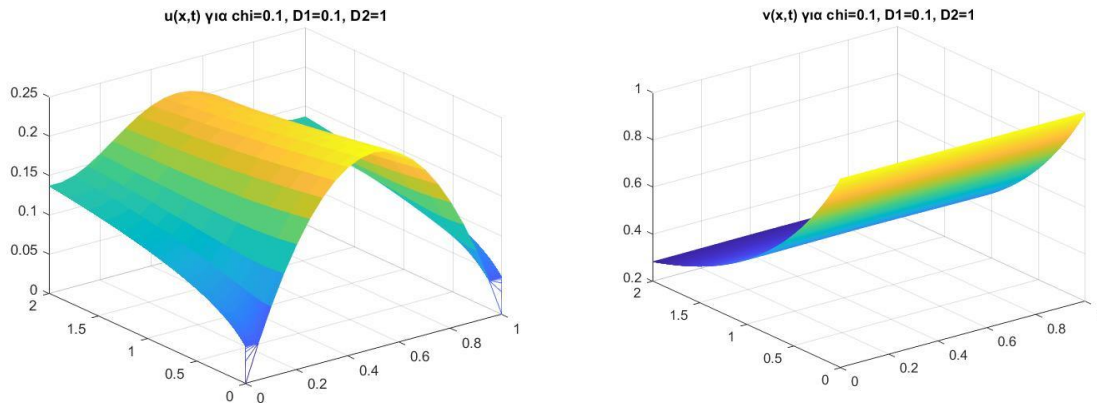
$$u_{i,0} = u_0(i) \text{ και } v_{i,0} = v_0(i), \quad (3.28)$$

όπου $u_0(i)$ και $v_0(i)$ οι τιμές των συναρτήσεων που ορίσαμε στην συνθήκη ($\Sigma 1$) της παραγράφου 3.1.

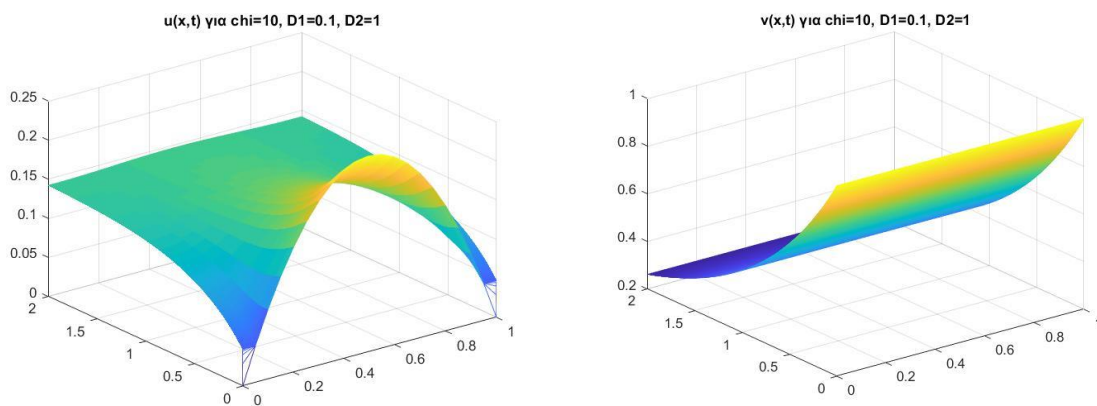
Να επισημάνουμε ότι πρέπει τα βήματα διακριτοποίησης Δx του $x \in [0, L]$ και Δt του $t \in [0, T]$ να είναι τέτοια ώστε $\frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} \leq \frac{1}{2}$ προκειμένου να εξασφαλίσουμε την ευστάθεια του αριθμητικού σχήματος.

3.4.1. Αριθμητικές προσομοιώσεις

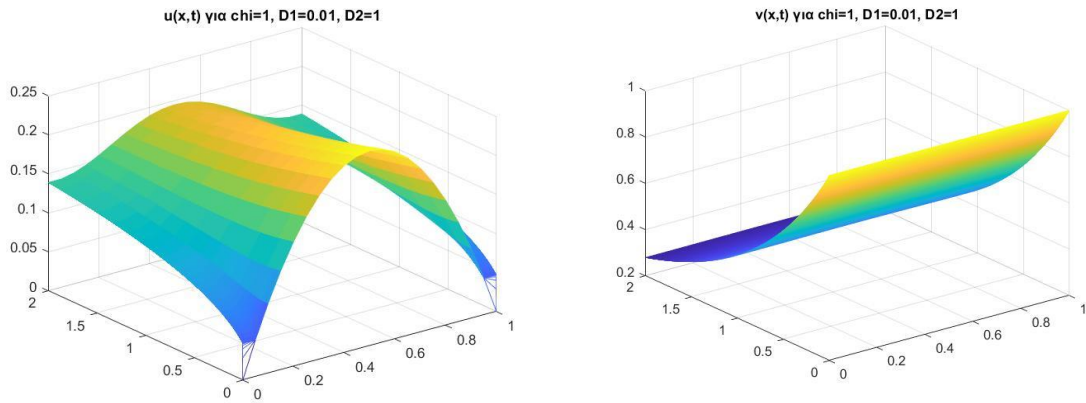
Χρησιμοποιώντας το λογισμικό πακέτο MATLAB παράγουμε τα γραφήματα για $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $0 \leq x \leq 1$ και $0 \leq t \leq 2$. Δίνουμε διάφορες τιμές στους συντελεστές D_1, D_2, χ των εξισώσεις (3.20) και (3.21). Παρακάτω παρουσιάζουμε τα γραφήματα των $u(x,t)$ και $v(x,t)$.



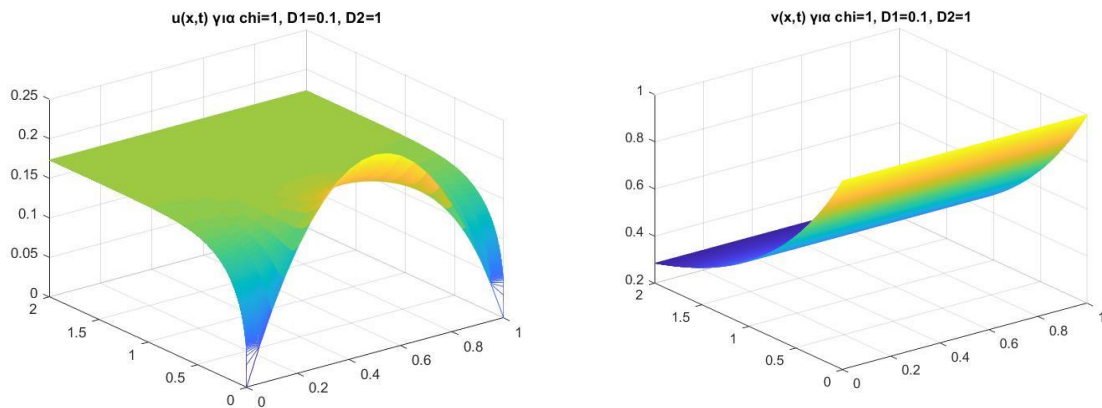
Σχήμα 3. Γραφήματα $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $\chi=0.1, D1=0.1, D2=1$.



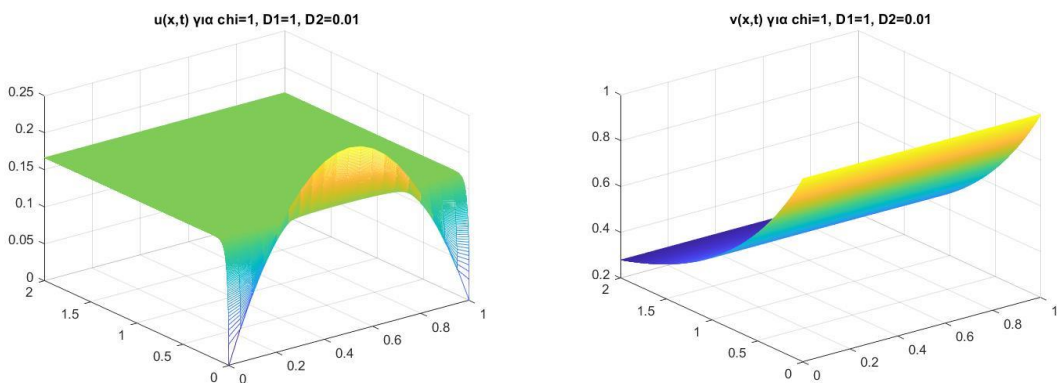
Σχήμα 4. Γραφήματα $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $\chi=10, D1=0.1, D2=1$.



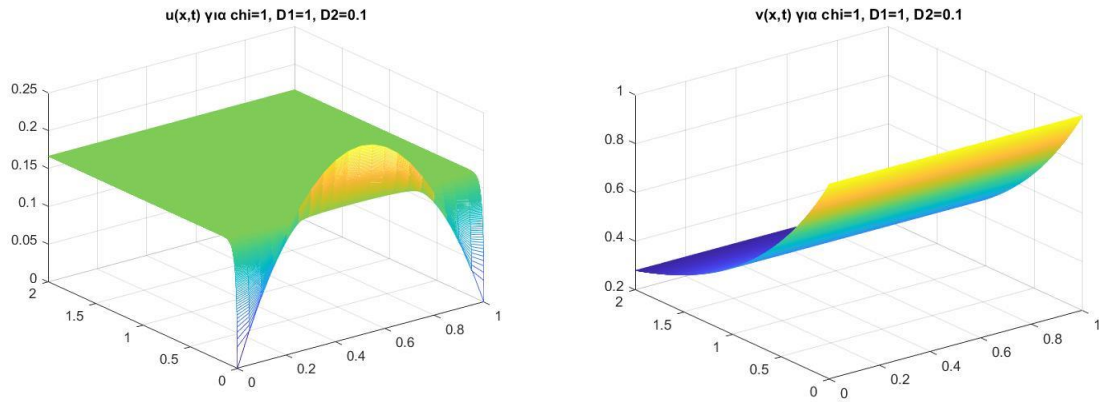
Σχήμα 5. Γραφήματα $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $\chi=1, D1=0.01, D2=1$.



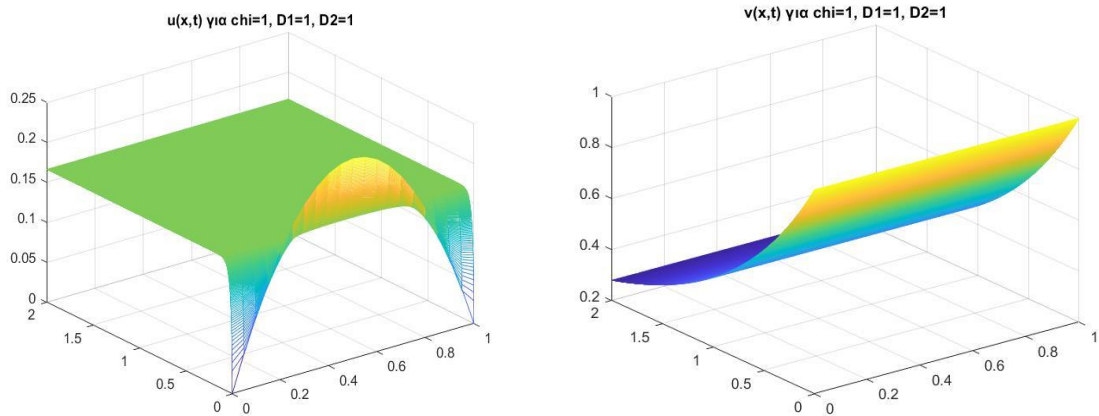
Σχήμα 6. Γραφήματα $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $\chi=1, D1=0.1, D2=1$.



Σχήμα 7. Γραφήματα $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $\chi=1, D1=1, D2=0.01$.



Σχήμα 8. Γραφήματα $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $\chi=1$, $D1=1$, $D2=0.1$.



Σχήμα 9. Γραφήματα $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για $\chi=1$, $D1=1$, $D2=1$.

Από τα παραπάνω γραφήματα κάποια συμπεράσματα που προκύπτουν είναι:

1. Παρατηρώντας τα γραφήματα για το $v(x,t)$ στα σχήματα 7, 8, 9 στα οποία έχουμε κρατήσει σταθερές τιμές για τα χ και D_1 αλλά μεταβάλλουμε την τιμή του συντελεστή διάχυσης του χημειοελκτικού D_2 , διαπιστώνουμε ότι το χημειοελκτικό και στις τρεις περιπτώσεις διαχέεται σχεδόν με τον ίδιο τρόπο (πολύ μικρές διαφορές στις τιμές του $v(x,t)$). Η παρατήρηση αυτή ικανοποιεί τις υποθέσεις 3, 4, 5 που κάναμε για την παραγωγή του minimal model στην παράγραφο 3.2.
2. Παρατηρώντας τα γραφήματα για το $u(x,t)$ στα σχήματα 3, 4 στα οποία έχουμε κρατήσει σταθερές τιμές για τα D_1 και D_2 αλλά μεταβάλλουμε την τιμή του συντελεστή χημειοτακτικής ευαισθησίας των κυττάρων χ , διαπιστώνουμε ότι όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του χ , τόσο πιο έντονη είναι η κίνηση των κυττάρων λόγω της χημειοταξίας, ενώ αντίθετα η κίνηση λόγω της διάχυσης παραμένει σταθερή αφού ο συντελεστής διάχυσης D_1

των κυττάρων παραμένει σταθερός. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η διάχυση είναι σταθεροποιητική δύναμη ενώ η χημειοταξία αποσταθεροποιητική (ένα είδος αρνητικής διάχυσης), όπως αναφέραμε στην παράγραφο 3.1.1, παρατηρούμε ότι στο σχήμα 3 η πυκνότητα του πληθυσμού των κυττάρων $u(x,t)$ είναι υψηλή στο μέσο της απόστασης από το ερέθισμα ενώ στο σχήμα 4 παρατηρούμε μία σταθεροποίηση της τιμής του $u(x,t)$ κατά την εξέλιξη του φαινομένου (εκτός από την αρχή) λόγω της πιο έντονης κίνησης λόγω της χημειοταξίας.

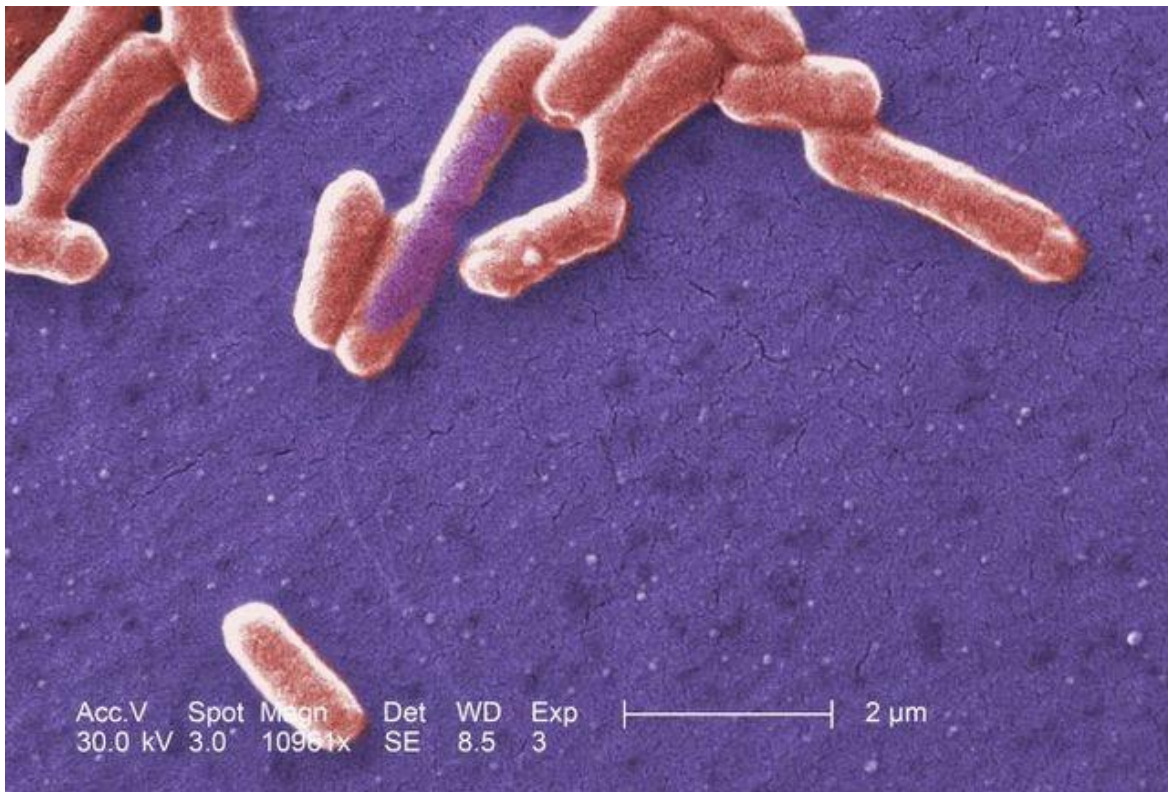
3. Παρατηρώντας τα γραφήματα για το $u(x,t)$ στα σχήματα 5 και 6 στα οποία έχουμε κρατήσει σταθερές τιμές για τα χ και D_2 αλλά μεταβάλλουμε την τιμή του συντελεστή διάχυσης των κυττάρων D_1 , διαπιστώνουμε ότι η πυκνότητα του πληθυσμού των κυττάρων στο σχήμα 6 όπου ο D_1 έχει μεγαλύτερη τιμή από αυτόν στο σχήμα 5, έχουμε μία σταθεροποίηση της τιμής της συνάρτησης $u(x,t)$ (περίπου στην τιμή 17). Αυτό δεν συμβαίνει εξαιτίας της κίνησης των κυττάρων λόγω του φαινομένου της χημειοταξίας (αφού ο συντελεστής παραμένει σταθερός, άρα και η ένταση του φαινομένου της χημειοταξίας) αλλά λόγω της μεγαλύτερης διάχυσης των κυττάρων. Ενώ αντίθετα στο σχήμα 5, λόγω της μικρότερης διάχυσης των κυττάρων, οι τιμές της συνάρτησης $u(x,t)$ είναι υψηλές στο μέσο της απόστασης από την πηγή όπου συγκεντρώνονται τα κύτταρα λόγω διάχυσης και κίνησης προς την πηγή λόγω της χημειοταξίας.

4. Η χημειοταξία και το βακτήριο *Escherichia coli*

Το βακτήριο *Escherichia coli* (*E. coli*) ή κολοβακτηρίδιο υπάρχει στην χλωρίδα του εντέρου και συνήθως είναι αβλαβές ή και επωφελές για τον άνθρωπο. Υπάρχουν όμως κάποιες περιπτώσεις που μπορεί λόγω της διαταραχής της φυσιολογικής λειτουργίας (κατάστασης) να προκαλέσει κοιλιακό πόνο, διάρροια, εμετό, πυρετό, γαστρεντερίτιδα ή και πολύ σοβαρότερα προβλήματα στον οργανισμό όπως ουρολοίμωξη, πυελονεφρίτιδα ή πνευμονία!

Οι παράγοντες που μπορούν να κάνουν το βακτήριο *E. coli* επικίνδυνο για τον άνθρωπο είναι η κατανάλωση μολυσμένης τροφής ή νερού, η μη σωστή τήρηση των κανόνων προσωπικής υγιεινής αλλά και η εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα το βακτήριο να καταστεί παθογόνο.

Από τα παραπάνω προκύπτει η σημασία του *E. coli* για την καλή λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού και ίσως γι' αυτό είναι από τα πρώτα βακτήρια που μελετήθηκαν από τους βιολόγους και συνδέθηκε η κινητικότητα του με το φαινόμενο της χημειοταξίας.

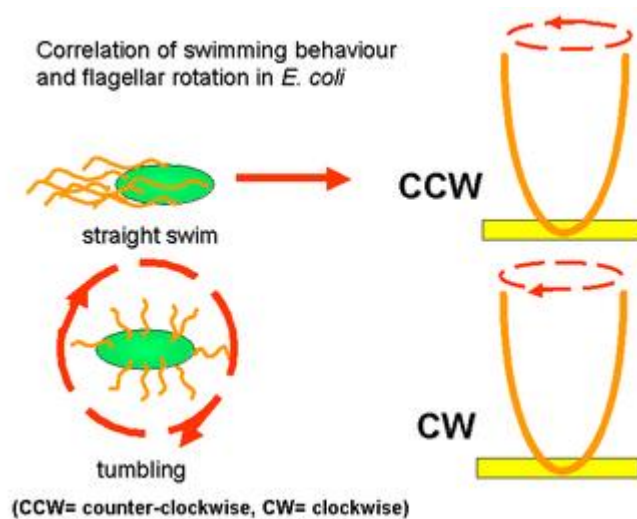


Εικόνα 1. Το βακτήριο *E. coli*. (http://el.wikipedia.org/wiki/Εσερίχια_κολι)

4.1. Η κίνηση του *E. coli* ως αποτέλεσμα της χημειοταξίας

Το *E. coli* για την κίνησή [16] του χρησιμοποιεί μαστίγια, συνήθως έχει 4-10 ανά κύτταρο. Η κίνηση του γίνεται με δύο τρόπους:

- Αριστερόστροφη περιστροφή η οποία ευθυγραμμίζει τα μαστίγια σε μία ενιαία δέσμη αναγκάζοντας το βακτήριο να κολυμπά σε ευθεία γραμμή.
- Δεξιόστροφη περιστροφή η οποία σπάει την δέσμη των μαστίγιων έτσι ώστε κάθε μαστίγιο δείχνει προς διαφορετική κατεύθυνση αναγκάζοντας το βακτήριο να παραμείνει στη θέση του και να ανατραπεί.



Εικόνα 2. Η κίνηση του *E. coli* (ευθεία-ανατροπή)(<http://en.wikipedia.org/wiki/chemotaxis>)

Με τον τρόπο αυτό η συνολική κίνηση του βακτηρίου είναι εναλλαγή μεταξύ των δύο κινήσεων. Η τροχιά της κίνησης είναι το αποτέλεσμα ενός τυχαίου περιπάτου μεταξύ της ευθείας κολύμβησης και της ανατροπής. Το βακτήριο δεν μπορεί να επιλέξει μόνο του τον τρόπο κίνησης του. Η κολύμβηση σε ευθεία γραμμή μπορεί να διαρκέσει μόνο μερικά δευτερόλεπτα.

Ο παράγοντας που καθορίζει την κίνηση του είναι η χημειοταξία. Η κίνηση του εξαρτάται από τις μεταβολές της συγκέντρωσης του χημειοελκτικού. Κινείται προς το ερέθισμα ή απομακρύνεται από αυτό ανάλογα με το αν αυξάνεται ή αντίστοιχα μειώνεται το ερέθισμα. Έτσι ελέγχει και επαναξιολογεί την συγκέντρωση του χημειοελκτικού ανά πολύ μικρά χρονικά διαστήματα για να κινηθεί αναλόγως.

Το βακτήριο διαθέτει υποδοχέα που μπορεί να ανιχνεύσει το χημειοελκτικό το οποίο συνήθως είναι μια πρωτεΐνη και αντιλαμβάνεται ακόμη και τις μικρότερες αλλαγές στην

συγκέντρωσή της. Έτσι ο έλεγχος ανά μικρά χρονικά διαστήματα των διαβαθμίσεων του χημειοελεκτικού καθορίζει την τροχιά της κίνησης του, δηλαδή αν κινηθεί προς το ερέθισμα ή απομακρυνθεί από αυτό και αν κολυμπά ευθεία ή ανατρέπεται.

4.2. Μοντελοποίηση της κίνησης του E. coli

Από την περιγραφή του τρόπου με τον οποίο προκύπτει η τροχιά κίνησης του E. coli η μοντελοποίηση της κίνησης [16] βασίζεται σε εργαστηριακά δεδομένα αλλά και ότι η κίνηση έχει χαρακτηριστικά τυχαίου περιπάτου.

Το βακτήριο ελέγχει την τρέχουσα συγκέντρωση του χημειοελεκτικού $v(t)$ και την συγκρίνει με την τιμή της στον προηγούμενο έλεγχο $v(t-1)$.

Τα κριτήρια με τα οποία προκύπτει ότι το βακτήριο ανατρέπεται είναι:

- Κριτήριο 1^ο (K1): $v(t) < v(t-1)$, δηλαδή η συγκέντρωση μειώνεται.
- Κριτήριο 2^ο (K2): $p\% \cdot \frac{v(t)}{v(t-1)} < r$, με $v(t) > v(t-1)$ δηλαδή η συγκέντρωση αυξάνεται, r ένας τυχαίος αριθμός μεταξύ 0 και 1. Έτσι το βακτήριο θα πέσει αν παρόλο που έχουμε αύξηση της συγκέντρωσης, το ποσοστό $p\%$ του λόγου των δύο συγκεντρώσεων δεν είναι μεγαλύτερο του r (χαρακτηριστικά τυχαίου περιπάτου).

Έτσι προκύπτει ότι ένα κύτταρο ενώ κινείται σε σημείο με μεγαλύτερη συγκέντρωση μπορεί να πέσει. Αν όμως κινείται σε σημείο με μεγάλη ποσοστιαία αύξηση της συγκέντρωσης, τότε αυξάνει η πιθανότητα να μην ανατραπεί.

Για την διάχυση του χημειοελεκτικού σε μία διάσταση, όπου x είναι η απόσταση από την πηγή του χημειοελεκτικού-ερεθίσματος ισχύει:

$$\frac{\partial V(x, t)}{\partial t} = D_2 \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2}. \quad (4.1)$$

Αρχική συνθήκη: θεωρούμε ότι σε κάθε σημείο x στην αρχή του χρόνου t να είναι 0, δηλαδή:

$$V(x, 0) = 0. \quad (\Sigma 1)$$

Συνοριακές τιμές: (θα θεωρήσουμε ότι η συγκέντρωση στην πηγή παραμένει σταθερή v_0)

- στην πηγή, δηλαδή για $x=0$

$$V(0, t) = v_0, t > 0. \quad (\Sigma 2)$$

- στο ∞ (απομακρυσμένο σημείο) θέτουμε

$$V(\infty, t) = 0, t > 0. \quad (\Sigma 3)$$

Η εξίσωση (4.1) είναι γραμμική εξίσωση και μπορεί να επιλυθεί με τον μετασχηματισμό Laplace.

Εφαρμόζοντας τον μετασχηματισμό Laplace η (4.1) γράφεται:

$$sV(x, s) - V(x, 0) = D_2 \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2}. \quad (4.2)$$

Από την (Σ1) η (4.2) γράφεται

$$D_2 \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} - sV(x, s) = 0, \\ \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} = \frac{s}{D_2} V(x, s). \quad (4.3)$$

Η (4.3) είναι μια Σ.Δ.Ε. με λύση

$$V(x, s) = c_1 e^{\sqrt{\frac{s}{D_2}} x} + c_2 e^{-\sqrt{\frac{s}{D_2}} x}. \quad (4.4)$$

Ο μετασχηματισμός Laplace των (Σ2) και (Σ3) είναι

$$L\{V(0, t)\} = \frac{v_0}{s}, \quad (Σ2')$$

$$L\{V(\infty, t)\} = 0. \quad (Σ3')$$

Από την (4.4) και την (Σ3') προκύπτει ότι $c_1 = 0$, άρα είναι

$$V(x, s) = c_2 e^{-\sqrt{\frac{s}{D_2}} x}. \quad (4.5)$$

Από την (4.5) και την (Σ2') προκύπτει ότι $c_2 = \frac{v_0}{s}$, άρα είναι

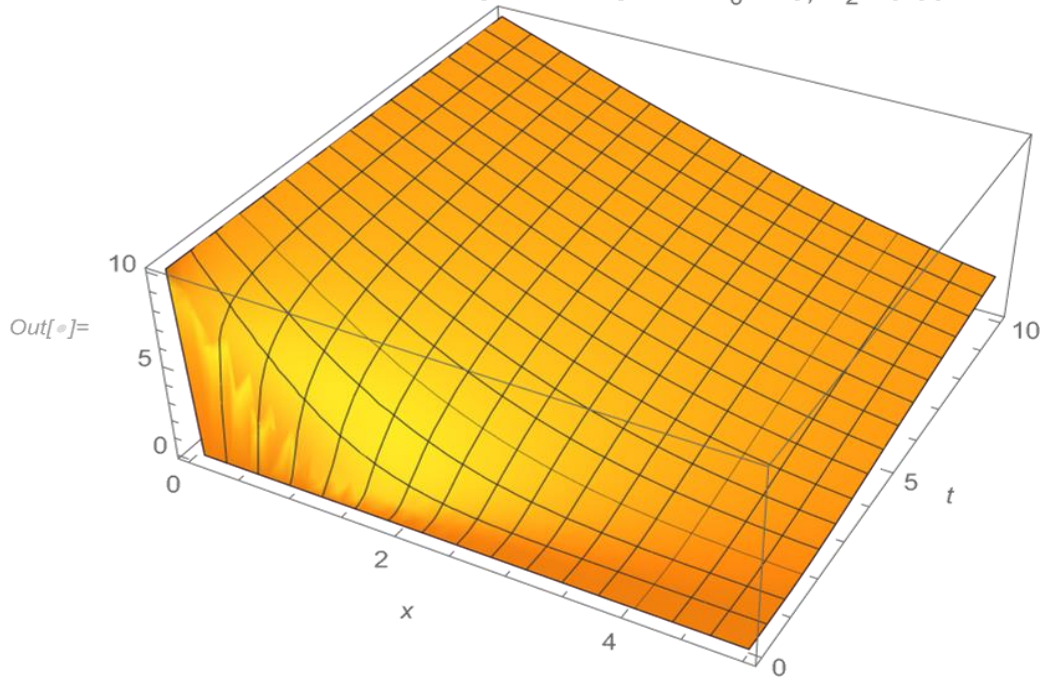
$$V(x, s) = \frac{v_0}{s} e^{-\sqrt{\frac{s}{D_2}} x}. \quad (4.6)$$

Αντιστρέφουμε τον μετασχηματισμό Laplace και από την εξίσωση (4.6) προκύπτει ότι

$$V(x, t) = v_0 \left(1 - \operatorname{erf} \left(\frac{x}{2\sqrt{tD_2}} \right) \right). \quad (4.7)$$

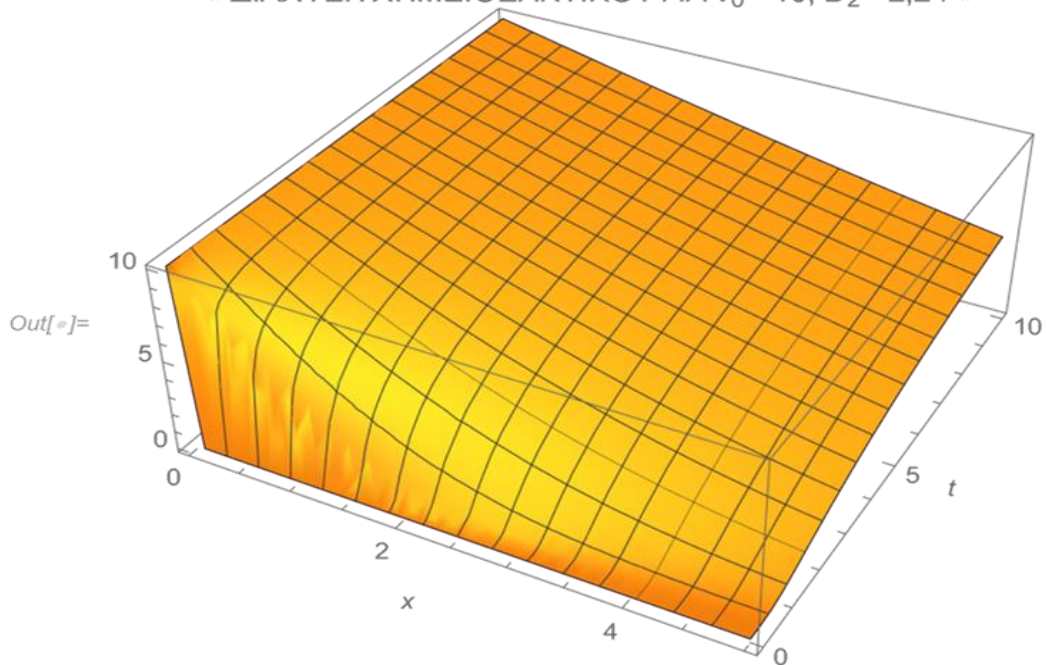
Στη συνέχεια έχοντας την αναλυτική λύση (4.7) της εξίσωσης (4.1) παρουσιάζουμε κάποιες αριθμητικές προσομοιώσεις χρησιμοποιώντας το λογισμικό πακέτο Mathematica. Συγκεκριμένα είναι $v_0 = 10$, $0 \leq x \leq 5$ και $0 \leq t \leq 10$. Στο σχήμα 13 είναι $D_2 = 0.89$ και σχήμα 14 είναι $D_2 = 2.24$.

* ΔΙΑΧΥΣΗ ΧΗΜΕΙΟΕΛΚΤΙΚΟΥ ΓΙΑ $v_0=10$, $D_2=0.89$ *



Σχήμα 10. Η διάχυση του χημειοελκτικού για $0 \leq x \leq 5$ και $0 \leq t \leq 10$.
Το $V(x,0)=v_0=10$ και $D_2=0.89$.

* ΔΙΑΧΥΣΗ ΧΗΜΕΙΟΕΛΚΤΙΚΟΥ ΓΙΑ $v_0=10$, $D_2=2.24$ *



Σχήμα 11. Η διάχυση του χημειοελκτικού για $0 \leq x \leq 5$ και $0 \leq t \leq 10$.
Το $V(x,0)=v_0=10$ και $D_2=2.24$.

Για δύο τυχαία σημεία, για παράδειγμα στα σημεία $\Sigma(2,5)$ και $\Sigma'(5,10)$ οι τιμές της συνάρτησης $V(x,t)$ που προκύπτουν στο σχήμα 13 είναι $V(2,5)=5.02602$, $V(5,10)=2.35973$ ενώ στο σχήμα 14 είναι $V(2,5)=6.72604$, $V(5,10)=4.55053$. Παρατηρούμε ότι:

- 1) Λόγω της μεγαλύτερης τιμής του συντελεστή διάχυσης στο σχήμα 14 σε σχέση με το σχήμα 13, το χημειοελκτικό διαχέεται γρηγορότερα και σε μεγαλύτερη απόσταση από την πηγή.
- 2) Επίσης βλέπουμε ότι η επιφάνεια δεν έχει την ίδια καμπυλότητα σε όλα τα σημεία, άρα μπορεί να υπάρχει αύξηση της συγκέντρωσης. Επομένως δεδομένου ότι υπάρχει το ενδεχόμενο να μην ικανοποιεί το κριτήριο (K2) ώστε να κινείται ευθεία, δηλαδή να μην έχουμε την ποσοστιαία αύξηση που είναι απαραίτητη για να κινηθεί ευθεία, θα ανατραπεί.

5. Συμπεράσματα

Στην Διπλωματική Εργασία (κάνοντας μια συνοπτική περίληψη) παρουσιάσαμε τις έννοιες της μαθηματικής μοντελοποίησης και του μαθηματικού μοντέλου καθώς και μεθόδους-τεχνικές που χρησιμοποιούμε για την παραγωγή ενός μαθηματικού μοντέλου. Επίσης έγινε παρουσίαση του βιολογικού φαινομένου της χημειοταξίας και δόθηκαν παραδείγματα ώστε να γίνει αντιληπτή η σημασία του φαινομένου σε τομείς που εξετάζει η επιστήμη της βιολογίας. Παρουσιάσαμε το μαθηματικό μοντέλο των Keller and Segel και παραλλαγές του που μοντελοποιούν το βιολογικό φαινόμενο της χημειοταξίας. Αναλύσαμε και επιλύσαμε το minimal model με την αριθμητική μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών (Euler) και έτσι έγινε (με το λογισμικό πακέτο MATLAB) παραγωγή γραφημάτων για τις συναρτήσεις $u(x,t)$ και $v(x,t)$ του μοντέλου. Τέλος ως εφαρμογή του minimal model εστίασαμε στην παρουσίαση του βακτηρίου *Escherichia coli* του οποίου η κίνηση είναι αποτέλεσμα της χημειοταξίας την οποία αναλύσαμε και έγινε παραγωγή (με το λογισμικό Mathematica) γραφημάτων για την διάχυση του χημειοελκτικού ώστε να δείξουμε την έννοια του τυχαίου περιπάτου στην κίνηση του βακτηρίου. Στη συνέχεια παραθέτουμε κάποια χαρακτηριστικά συμπεράσματα.

Ένα πρώτο συμπέρασμα προκύπτει από την διαδικασία μοντελοποίησης στο φαινόμενο της χημειοταξίας. Όπως είδαμε στην παράγραφο 3.2 κάναμε κάποιες παραδοχές για την παραγωγή του minimal model. Αυτό σημαίνει ότι ενδέχεται να υπάρχουν αποκλίσεις από πραγματικές παρατηρήσεις. Για τον λόγο αυτό, όπως αναφέραμε στην παράγραφο 1.4 θα πρέπει να ελέγχουμε το μοντέλο με βάση τα πειραματικά δεδομένα. Έτσι το minimal model Keller-Segel, όπως είδαμε στην παράγραφο 3.2.1, έχει παραλλαγές που η κάθε μια ανταποκρίνεται με πιο ακριβή τρόπο σε πολύ συγκεκριμένες περιπτώσεις χημειοταξίας.

Ένα δεύτερο συμπέρασμα είναι ότι για την παραγωγή του μοντέλου χρησιμοποιούμε τον νόμο του Fourier και του Fick. Όμως όπως προκύπτει από την παράγραφο 4.2 η τροχιά της κίνησης του βακτηρίου *E.coli* περιέχει την έννοια του τυχαίου περιπάτου. Άρα για μια πιο ακριβή παραγωγή του μοντέλου θα πρέπει να χρησιμοποιήσουμε και στοχαστικές διαδικασίες.

Τέλος όπως είδαμε στην παράγραφο 3.3 το σύστημα ενώ βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση ισορροπίας, μπορεί από κάποιες μικρές διαταραχές να εμφανίσει αστάθεια Turing η οποία εξαρτάται από τις τιμές των συντελεστών D_1 , D_2 , χ και του k . Έτσι στην περίπτωση του E.

colί μας ενδιαφέρει να υπάρχει μια σταθερή κατάσταση ισορροπίας για την καλή λειτουργία του οργανισμού. Επομένως είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τις τιμές των συντελεστών και φυσικά να μπορούμε να επέμβουμε ώστε να είναι πάντα μέσα στα όρια τιμών για να παραμένει το σύστημα σε ισορροπία, άρα να έχουμε καλή λειτουργία του οργανισμού.

Βιβλιογραφία

- [1].Belomo, N., Bellouquid, A., Tao, Y., Winkler, M. (2015). «Towards a mathematical theory of Keller-Segel models of pattern formation in biological tissues, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*», vol 25, No 9, 1663-1763 DOI 10.1142/s021820251550044x
- [2].Cerrolaza, M., Shefelbine, S. J., Garsón-Alvaro, D. (2018). «Numerical Methods and Advance Simulation in Biomechanics Processes», Elsevier Ltd., pp.80-83
- [3].Murray, J. D. (2002). «Mathematical Biology I: An Introduction(Third Edition)», Springer., pp.399-401,405-408.
- [4].Murray, J. D. (2002). «Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications», Springer., pp.90-97,253-273
- [5].Jones, D. S., Plank, M. J., and Sleeman, B. D. (2009). «Differential Equations and Mathematical Biology(Second Edition)», CRC Press, Taylor & Francis Group, A Chapman & Hall Group., pp. 311-320
- [6].Hillen, T., Painter, K. J. (2008). «A user's guide to PDE models for chemotaxis», *J. Math. Biol.*, DOI 10.1007/s00285-008-0201-3
- [7].Horstmann, D. (2003). «From 1970 until present: The Keller-Segel model in chemotaxis and its consequences», *I. Jahresberichte, DMV* 105(3), 103-165
- [8].Keller, E. F., Segel, L. A. (1970). «Initiation of Slime Mold Aggregation Viewed as Instability, *J. Theor. Biol.*(26), 399-415
- [9].Keller, E. F., Segel, L. A. (1971). Traveling Bands of Chemotactic Bacteria: A Theoretical Analysis», *J. Theor. Biol.*(30), 235-248, 377-380
- [10].Painter, K. J., «Mathematical models for chemotaxis and their applications in self-organisation phenomenon», DOI 10.1016-j.jtbi.2018.06019
- [11].Tindall, M. J., Maini, P. K., Porter, S. L., Armitage, J. P. «Overview of Mathematical Approaches Used to Model Bacterial Chemotaxis II: Bacterial Populations, *Bulletin of Mathematical Biology*» (2008)70: 1570-1607 DOI 10.1007/s11538-008-9322-5
- [12].Πλεξουσάκης Μ., Χατζηπαντελίδης Π. (2015). «Αριθμητική επίλυση μερικών διαφορικών εξισώσεων», ΣΕΑΒ, pp. 75-83
- [13].Τραχανάς, Σ. (2018). «Μερικές Διαφορικές Εξισώσεις», Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, pp. 533-550
- [14].Τραχανάς, Σ. (2016). «Mathematica^R και εφαρμογές», Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, pp. 243-250

- [15].Howison, Sam (2005). «Practical Applied Mathematics Modeling, Analysis, Approximation», Cambridge University Press, pp. 4-7, 40
- [16].Roberts Brett, Chung Eddie, Sheng-Han Yu, Shang-Chong Li, «Keller-Segel Models for Chemotaxis», https://isn.ucsd.edu/courses/beng221/problems/2012/BENG221_Projects
- [17].Τσιμπουράκης Δημήτρης (2004). «Η Γεωμετρία στην Αρχαία Ελλάδα», Ατραπός, pp. 77, 89
- [18].Κομνηνέας Σταύρος, Χαρμανδάρης Ευάγγελος (2015). «Μαθηματικά μοντέλα. Μια σπουδή στις φυσικές επιστήμες», Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα, pp 8-12.

Παράρτημα Α: Με το λογισμικό πακέτο Mathematica το γράφημα της συνάρτησης διάχυσης $V(x,t)$ του χημειοελκτικού για $0 \leq x \leq 5$, $0 \leq t \leq 10$, $v_0 = 10$, $D_2 = 0.89$.

$v_0=10$

$D_2=0.89$

$F[x_,t_]:=v_0 (1-\text{Erf}[x/(2\sqrt{t D_2})])$

$F[2,5]$

$F[5,10]$

$\text{Plot3D}[F[x,t],\{x,0,5\},\{t,0,10\},$

$\text{PlotLabel}->"* \text{ ΔΙΑΧΥΣΗ ΧΗΜΕΙΟΕΛΚΤΙΚΟΥ ΓΙΑ } v_0= 10, D_2= 0.89 *",$

$\text{AxesLabel}->\{x,t\}$

10

0.89

5.02602

2.35973

**Παράρτημα Β: Με το λογισμικό πακέτο Mathematica το
γράφημα της συνάρτησης διάχυσης $V(x,t)$ του χημειοελκτικού
για $0 \leq x \leq 5$, $0 \leq t \leq 10$, $v_0 = 10$, $D_2 = 2.24$.**

$v_0=10$

$D_2=2.24$

$F[x_,t_]:=v_0 (1-\text{Erf}[x/(2\sqrt{tD_2})])$

$F[2,5]$

$F[5,10]$

$\text{Plot3D}[F[x,t],\{x,0,5\},\{t,0,10\},$

$\text{PlotLabel}->"* \text{ ΔΙΑΧΥΣΗ ΧΗΜΕΙΟΕΛΚΤΙΚΟΥ ΓΙΑ } v_0= 10, D_2= 2,24 *"$,

$\text{AxesLabel}->\{x,t\}$

10

2.24

6.72604

4.55053

Παράρτημα Γ: Με το λογισμικό πακέτο MATLAB τα γραφήματα των $u(x,t)$ και $v(x,t)$ για διάφορες τιμές των $D1, D2, \chi$.

```

T=2;
M=21
dx=1/(M-1);
x=[0:dx:1];
M=length(x);
r=0.3;
dt=r*(dx^2);
t=[0:dt:T-dt];
N=length(t);
%_____
chi=1;
D1=1;
D2=1;
%_____
C=1;
u(1,1:M)=C*x.*(1-x);
v(1,1:M)=1;
for i=2:N
    u(i,1)=u(i-1,1)+r*(2*u(i-1,2)-2*u(i-1,1)) -r*chi*u(i-1,1)*(2*v(i-1,2)-2*v(i-1,1));
    v(i,1)=v(i-1,1)+r*(2*v(i-1,2)-2*v(i-1,1))+dt*(u(i-1,1)-v(i-1,1));
for j=2:M-1
    uxx=(u(i-1,j+1)-2*u(i-1,j)+u(i-1,j-1))/(dx^2);
    vxx=(v(i-1,j+1)-2*v(i-1,j)+v(i-1,j-1))/(dx^2);
    ux=(u(i-1,j+1)-u(i-1,j-1))/(2*dx);
    vx=(v(i-1,j+1)-v(i-1,j-1))/(2*dx);
    u(i,j)=u(i-1,j)+dt*D1*uxx -dt*chi*(ux*vx-u(i-1,j)*vxx);
    v(i,j)=v(i-1,j)+dt*D2*vxx +dt*(u(i-1,j)-v(i-1,j));
end
    u(i,M)=u(i-1,M)+r*(2*u(i-1,M-1)-2*u(i-1,M)) -r*chi*u(i-1,M)*(2*v(i-1,M-1)-2*v(i-1,M-1));
    v(i,M)=v(i-1,M)+r*(2*v(i-1,M-1)-2*v(i-1,M))+dt*(u(i-1,M)-v(i-1,M));
end
figure(1)
mesh(x,t,u)
title('u(x,t) για chi=1, D1=1, D2=1')
figure(2)
mesh(x,t,v)
title('v(x,t) για chi=1, D1=1, D2=1')

```

Οι παράμετροι $D1, D2, \chi$ στο πρόγραμμα έχουν ενδεικτικά την τιμή “1”. Σε κάθε εκτέλεση αλλάζουμε τις τιμές τους και παράγουμε τα γραφήματα των $u(x,t)$ και $v(x,t)$.

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα: Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.