

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
FACOLTÀ DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI
Corso di Laurea Specialistica in Fisica Teorica

**Studio quantitativo
della chemiotassi batterica
con l'impiego dei processi stocastici**

Tesi di Laurea in Fisica Teorica



Relatore:
Prof. Andrea Mazzino
Correlatore:
Prof. Massimo Riani

Presentata da:
Marco Pelassa

Sessione Invernale
Anno Accademico 2008-2009

A mia madre
ad Alberto e a Nicola

Indice

Introduzione	7
1 Proprietà del sistema	13
1.1 Generalità dell' <i>Escherichia coli</i>	13
1.2 Motilità e chemiotassi	16
1.3 Nuoto a bassi numeri di Reynolds	18
1.4 Cammino aleatorio dell' <i>Escherichia Coli</i>	20
1.5 Confronti temporali	21
1.6 Funzioni di risposta chemiotattica	24
1.7 La forma del filtro chemiotattico: alcune questioni aperte	29
2 Equazioni per il moto chemiotattico dell'<i>E. coli</i>	33
2.1 Riepilogo delle caratteristiche del moto individuale dell' <i>E. coli</i>	33
2.2 Stato dell'arte riguardo le equazioni stocastiche chemiotattiche	36
2.3 Il modello di Goldstein-Kac	39
2.4 L'equazione dei telegrafisti ed il limite diffusivo	46
2.5 Analisi multiscala	50
2.6 Esempio elementare d'applicazione del metodo multiscala ad un problema di diffusione efficace del calore	52
2.7 Applicazione del metodo multiscala al modello di GK	57
2.8 Modello markoviano per la chemiotassi	62
2.9 Risultati dell'analisi multiscala nel caso unidimensionale	68
2.10 Processo del tipo GK multidimensionale	72
2.11 Effetto del moto browniano rotazionale	74

2.12	Processo di GK multidimensionale con chemiotassi	76
2.13	Risultato dell'analisi multiscala del processo completo in d -dimensioni con durata media del tumble trascurata	77
2.14	Rilevanza della durata media finita della fase di tumble	79
2.15	Analisi multiscala del processo completo in d -dimensioni con durata me- dia del tumble finita	81
3	Simulazione numerica del processo di moto dell'E. coli	87
3.1	Funzionamento del programma	87
3.2	Generalizzazione del programma al caso multidimensionale con durata del tumble trascurabile	90
3.3	Risultati numerici per i coefficienti di diffusione	92
3.3.1	Caso unidimensionale	92
	Conclusioni	94
A	Riduzione gaussiana nel caso unidimensionale con durata del tumble trascurabile	97
B	Omogeneizzazione multiscala del caso d-dimensionale con durata del tumble trascurabile	105
C	Omogeneizzazione multiscala del caso d-dimensionale con durata del tumble finita	113
	Bibliografia	122

Introduzione

Il batterio *Escherichia coli* è uno degli organismi più investigati dalla biologia che ne ha fornito ormai una descrizione dettagliata sia dal punto di vista genetico, che dal punto di vista fisiologico [9].

Tuttavia i fenomeni di mobilità che hanno dato impulso ai primi passi della microbiologia sono stati a lungo considerati in maniera solamente qualitativa. Il loro ruolo ai primordi degli studi sui batteri è stato cruciale: ponendo una goccia contenente dei batteri in una soluzione formata da una matrice gelatinosa e sostanze nutrienti composte di carbonio, l'espansione di questa al trascorrere del tempo risulta evidente ad occhio nudo.

Per lungo tempo gli sperimentatori si sono serviti di questa proprietà in maniera strumentale per poter differenziare e selezionare i batteri di una stessa colonia.

Lo sviluppo delle tecniche ottiche e dell'elettronica di controllo ha permesso di ottenere la risoluzione dei singoli batteri e di tracciarne la traiettoria [12] favorendo l'emersione di una serie di quesiti che richiedono un'analisi dettagliata e quantitativa.

La tracciabilità del moto dei singoli individui fornisce un quadro dettagliato delle proprietà del moto: il singolo batterio esegue un cammino aleatorio caratterizzato da tratti regolari percorsi a velocità costante intervallati da fasi di arresto in cui ruota su se stesso senza spostamento netto apprezzabile.

Il comportamento mobile di questi organismi molto semplici rappresenta una grande complessità fenomenologica: in opportune condizioni le colonie evolvono formando strutture spaziali stabili ed affatto banali come quelle riportate nelle figure 1, 2.

Da un comportamento individuale molto rudimentale, realizzato da strutture semplici se paragonate agli apparati degli organismi superiori, possono emergere dinamiche "sociali", tra gli individui dello stesso campione molto sofisticate in cui i principi evolutivisti si traducono in condizioni di ottimalità tutt'altro che scontate [23], [19].

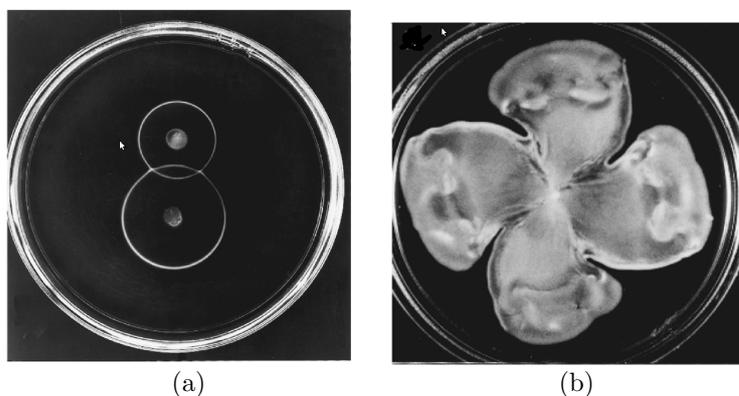


Figura 1: (a) Sviluppo di un fronte ad anello in due colonie poste nel medesimo piatto di Petri. Al centro è visibile l'inoculo iniziale [3]; (b) Colonia di *E. coli* in un piatto di Petri contenente una soluzione contenente agar allo 0.45% ed estratto di carne (peptone) lasciata in incubazione per 16 ore a 30° [17].

La chemiotassi è un esempio notevole di questa complessità comportamentale: i singoli batteri modificano i parametri del proprio cammino aleatorio in presenza di un profilo di sostanze chimiche nell'ambiente che li circonda. La durata dei tratti regolari è distribuita esponenzialmente con una media che dipende dalle concentrazioni di sostanza chimica rilevate e la durata delle fasi di arresto è anch'essa distribuita esponenzialmente ma con una media dieci volte più piccola della prima ed indipendente dalla chimica dell'ambiente.

L'utilità di ciò sta nella ricerca di condizioni più favorevoli: alte concentrazioni di

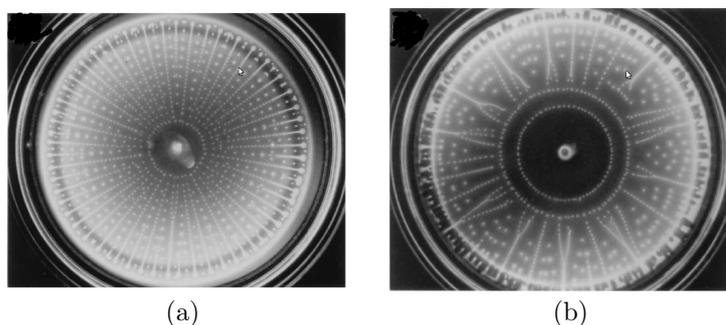


Figura 2: Aggregazioni di *S. typhimurium* in un piatto di Petri mantenuto per 72 ore a 25° contenente (a) succinato 5 *mM* e citrato 1.5 *mM*; (b) succinato 5 *mM* e citrato 1.7 *mM* [10].

sostanze metabolicamente rilevanti e bassa concentrazioni di sostanze dannose.

In realtà l'*Escherichia coli* non si limita solamente a cercare "pascoli più verdi": l'evidenza di un interesse chemiotattico per alte concentrazioni di sostanze che non vengono metabolizzate ma possono essere prodotte dal metabolismo di altri individui e l'esistenza di una scala di preferenze per diverse sostanze, comportano una fenomenologia ancor più articolata.

Il primo passo da fare per trattare queste questioni comportamentali, valutarne la rilevanza evolutiva e il ruolo nelle interazioni tra individui, è dare una descrizione completa del moto aleatorio del singolo batterio e come questo si accoppi al profilo di sostanze chimiche in cui si muove. In letteratura è già presente più di un modello ma tutti presentano descrizioni parziali e danno delle schematizzazioni del meccanismo di accoppiamento con il campo di sostanze chimiche esterno difficile da trattare analiticamente o troppo banali.

In questo lavoro si è cercato di andare oltre ai modelli esistenti per la descrizione del cammino aleatorio per il singolo batterio e di dare una descrizione completa della fenomenologia in termini di equazioni differenziali stocastiche. Le equazioni trovate hanno la forma delle equazioni cinetiche che si incontrano nella teoria dei gas rarefatti e come queste descrivono il fenomeno a livello microscopico.

Se si desidera considerare l'evoluzione di una colonia batterica ci si ritrova nelle medesime difficoltà dell'analogo cinetico: una proliferazione di gradi di libertà.

In quanto segue mostro come il metodo multiscala, una delle tecniche applicate in fisica statistica per ridurre il numero di gradi di libertà mantenendo solo quelli rilevanti in opportuni regimi possa essere applicato alle equazioni stocastiche microscopiche per ottenere una descrizione del comportamento della popolazione nel suo complesso.

Nel caso cinetico questa procedura è chiamata limite idrodinamico e consente di esprimere le equazioni cinetiche a scale temporali e spaziali grandi rispetto a quelle caratteristiche degli urti come equazioni di Navier-Stokes per un campo di velocità che rappresenta la variabile efficace in questo regime.

Nel caso dell'*Escherichia coli* ho ottenuto un'equazione diffusiva efficace per la densità di individui in una popolazione poco concentrata a tempi lunghi e scale grandi rispetto a quelle che caratterizzano i tratti regolari del cammino aleatorio.

L'attività ha preso le mosse dalla ricerca di Celani e Vergassola [19]. Le idee che mi sono state proposte hanno motivato un lavoro preliminare di scoperta ed approfondimento delle tematiche della biologia matematica e della fisica statistica applicata a sistemi biologici che il mio percorso di studi precedente non mi aveva dato modo di apprezzare. Considerando la schematizzazione dell'accoppiamento della risposta motoria [19] con il campo di sostanza chimica ho scritto le equazioni microscopiche per il moto del singolo batterio introducendo delle variabili interne che esprimono in maniera efficace il contributo dinamico dei processi biochimici intracellulari con cui avviene la rilevazione della sostanza chimica e l'attuazione della risposta di motilità del batterio. Queste variabili efficaci non richiedono una conoscenza dettagliata dei meccanismi interni ma possono essere descritte in base a misurazioni effettuate con l'osservazione del moto del singolo batterio.

Dalle equazioni microscopiche ho ricavato con il metodo multiscala l'equazione di diffusione effettiva che descrive la dinamica di una popolazione di individui non interagenti ottenendo un'espressione per i coefficienti macroscopici che vi figurano in termini dei parametri del cammino aleatorio.

Nel caso più generale che tiene conto della durata finita della fase di arresto i coefficienti da me trovati sono in disaccordo con quelli di Celani e Vergassola [19].

Nel caso in cui questa durata viene trascurata i risultati concordano con [19] e sono stati confermati da simulazioni che ho eseguito con un algoritmo di tipo Monte Carlo per il processo di moto individuale. Per il caso generale con durata della fase d'arresto finita manca ancora una verifica numerica che provvederò a realizzare in futuro.

Il lavoro che ho svolto costituisce una giustificazione rigorosa dell'equazione di diffusione (equazione di Keller-Segel-Patlak) [36], [49] in d -dimensioni solitamente impiegata per la descrizione di popolazioni chemiotattiche e ne suggerisce una variante, con un termine aggiuntivo, per descrivere correttamente anche la dinamica di ceppi il cui comportamento chemiotattico è evolutivamente sfavorito ma che possono essere ottenuti artificialmente con manipolazioni genetiche. Come discuterò nel corpo della tesi, al comportamento chemiotattico può essere data una precisa definizione quantitativa e l'equazione di Keller-Segel-Patlak con il termine aggiuntivo da me considerato consente di valutare quantitativamente il ruolo giocato dai differenti comportamenti nel meccanismo di selezione del miglior adattamento [19]. Le espressioni che ho ricavato per i

coefficienti dell'equazione di Keller-Segel-Patlak in termini dei parametri microscopici del cammino aleatorio costituiscono una summa dei tentativi precedenti [39], [23], [54], [48].

La schematizzazione utilizzata per definire il comportamento chemiotattico e le sue modalità d'espressione con l'utilizzo di variabili interne efficaci consente di descrivere il cammino aleatorio individuale con un processo markoviano. Perciò si presta molto bene ad un'implementazione e ad un'analisi di tipo numerico. In tal senso ho realizzato delle simulazioni Monte Carlo per verificare la correttezza delle espressioni dei coefficienti dell'equazione di diffusione effettiva per la popolazione in termini dei parametri del cammino aleatorio nel caso con durata della fase d'arresto trascurabile.

Mi sono sforzato di presentare nella maniera più graduale possibile la costruzione delle equazioni stocastiche individuali facendo riferimento ai primi modelli elementari che hanno ispirato tutte le successive schematizzazioni e ricostruendo su questi le procedure che ho impiegato per trattare il problema della chemiotassi nell'*Escherichia coli*. Nel primo capitolo illustro le principali caratteristiche biologiche dell'*Escherichia coli* dando particolare risalto alle osservazioni sperimentali delle proprietà del cammino aleatorio del singolo individuo.

Nel secondo capitolo presento lo stato dell'arte riguardo la descrizione stocastica del moto del singolo batterio e la derivazione delle caratteristiche del comportamento a livello di popolazione in termini dei parametri del moto individuale ed illustro nei dettagli i modelli elementari ispiratori e come questi possano essere trattati con il metodo multiscala. Quindi passo a presentare come vadano costruite le equazioni stocastiche che tengano conto di tutte le caratteristiche fenomenologiche e la discussione della diffusione effettiva per la popolazione a scale grandi rispetto a quelle del cammino aleatorio individuale ottenuta con il metodo multiscala. Quest'ultimo punto tratta separatamente il caso in cui si trascura la durata finita della fase di arresto ed il caso generale in cui anche questa caratteristica viene considerata. Sono riportate le espressioni ricavate per i coefficienti dell'equazione di diffusione effettiva in termini dei parametri del cammino aleatorio. Le appendici forniscono un dettagliato resoconto di come sia stata svolta l'analisi multiscala.

Nel terzo capitolo descrivo come sia stato realizzato il programma di simulazione Monte Carlo, quali simulazioni siano state svolte e ne raccolgo alcuni esempi.

Capitolo 1

Proprietà del sistema

In questo capitolo offrirò una carrellata di informazioni di stampo biologico per inquadrare il sistema che ho analizzato, il batterio *Escherichia coli*, e la fenomenologia del suo moto in ambiente acquoso.

1.1 Generalità dell'*Escherichia coli*

Il batterio *Escherichia coli* (che indicheremo come *E. coli* d'ora innanzi) trae il suo nome da quello del Dr Theodor Escherich che nel 1885 lo isolò dalle feci di bambino.

Pur essendo presente sul nostro pianeta migliaia di anni prima della comparsa dell'uomo, come testimoniato da tracce fossili rinvenute in rocce vecchie miliardi di anni, manifesta una notevole complessità strutturale e fisiologica al punto che possiamo considerarcene eredi diretti utilizzando, nella sostanza, lo stesso sistema di fissaggio ed espressione dell'informazione genetica.

La sua forma è quella a bastoncino caratteristica dei bacilli, con un corpo cilindrico di lunghezza $2.5 \mu\text{m}$ e diametro $0.8 \mu\text{m}$ chiuso alle estremità da due emisfere.

La cellula è costituita da una parete a tre strati che raccoglie al suo interno una soluzione molecolare relativamente omogenea, il citoplasma. Al suo interno non presenta infatti né un nucleo né organelli dotati di membrana e neppure un citoscheletro.

Degli organelli sono tuttavia presenti sulla superficie dove compaiono tre tipi di appendici: i *pili* del primo tipo (o *fimbriae*), sottili filamenti, alcune centinaia per cellula, che permettono l'ancoramento ad un substrato organico od inorganico, i *pili* del secondo

tipo o *pili sessuali*, (solo in alcune individui, uno o due) che consentono la connessione tra due cellule e lo scambio di materiale genetico, ed i *flagelli*, filamenti elicoidali più spessi che analizzeremo nel dettaglio in seguito in quanto costituiscono i propulsori per gli spostamenti in un ambiente acquoso.

Il componente più notevole del citoplasma è il *DNA*, una catena a doppia elica lunga

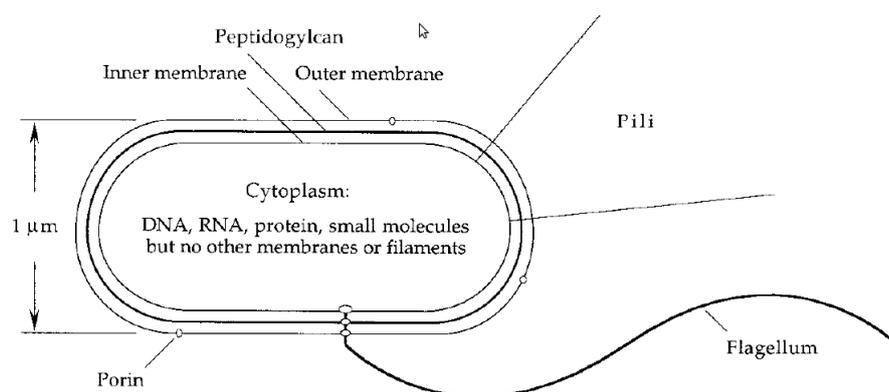


Figura 1.1: Diagramma schematico dell'E. coli. Sono rappresentati un flagello, due pili del primo tipo, e tre molecole di porina. Una tipica cellula ha quattro flagelli, un numero di pili molto variabile da zero ad un centinaio e migliaia di molecole di porina. Il flagello presenta un lungo filamento elicoidale, un raccordo ad uncino e un corpo basale incassato nella parete cellulare. Lo strato tra la membrana interna e quella esterna è rappresentato ingrandito di circa quattro volte rispetto alla scala utilizzata.

circa 1.4mm e chiusa ad anello, contenente $4.6 \cdot 10^6$ paia di basi. La cellula può contenere più d'uno di questi anelli chiamati *plasmidi*.

In condizioni opportune di temperatura e disponibilità di nutrienti le cellule crescono molto rapidamente e si riproducono circa ogni venti minuti mediante *duplicazione*: l'individuo si espande nella direzione longitudinale della cellula e raggiunta una certa lunghezza si strozza nel mezzo sino a separarsi in due individui figli. In questo processo il materiale genetico viene trasferito direttamente in copia dalla cellula madre alle due figlie. La presenza del *pilo sessuale* rende possibile anche un trasferimento orizzontale dell'informazione genetica (*coniugazione*) tra due individui formando un canale di trasferimento tra i rispettivi citoplasmi con cui avviene lo scambio di plasmidi e la possibilità di avere una combinazione dei due corredi genetici che costituisce una forma

primitiva di riproduzione sessuata.

L'*E. coli* vive prevalentemente nella parte finale dell'intestino di animali a sangue caldo, tra cui l'uomo, dei quali costituisce una componente minoritaria della normale flora batterica intestinale e per i quali svolge il fondamentale beneficio, in condizioni normali, di impedire la proliferazione di organismi dannosi come funghi, lieviti ed altri batteri anaerobi. Inoltre mette a disposizione dell'organismo ospite composti utili non direttamente sintetizzabili come la vitamina K2. Un campione tipico di quest'ambiente contiene circa 10^{11} batteri per centimetro cubo, 10^9 dei quali sono *E. coli*.

La cellula può sopravvivere con maggiori difficoltà anche nell'ambiente esterno, nel suolo, in sedimenti o nell'acqua, nell'attesa di un ospite animale, grazie alla possibilità di poter gestire tanto un metabolismo anaerobio (all'esterno) quanto uno aerobio (all'interno dell'ospite).

Sebbene generalmente l'*E. coli* risulti innocuo, in condizioni particolari dell'organismo ospite (es. *aplasi*), o per particolari ceppi, può provocare disfunzioni che vanno da infezioni urinarie e neurologiche a sindromi diarroiche gravi che costituiscono una rilevante causa di mortalità infantile. Questi ceppi dannosi contengono spezzoni di DNA differenti da quelli presenti nelle cellule che colonizzano normalmente l'intestino. Un esempio di questo è fornito dal ceppo indicato come O157:H7, responsabile di complicazioni letali a carico del sistema nervoso e dei reni, che presenta i geni per la codifica di una tossina tipica di un altro batterio, lo *Shigella*, molto nocivo e responsabile di gravi dissenterie. Le forme patogene di *E. coli* costituiscono comunque delle eccezioni.

Sin dalla sua scoperta l'*E. coli* è risultato un organismo utile per lo studio della fisiologia dei batteri poiché facilmente accessibile, generalmente benigno e con una crescita rapida nell'opportuno ambiente chimico. Per queste ragioni è stato utilizzato per l'identificazione di *pathway* biochimici; per lo studio dei virus batterici, della genetica batterica e virale, della regolazione dell'espressione genica, della natura del codice genetico, della replicazione genica e della sintesi di proteine; nonché per la produzione industriale di proteine ed enzimi d'interesse commerciale (es. glutammato) e medicale (es. insulina umana artificiale).

Per queste ragioni è d'obbligo citare un altro habitat tipico: quello artificiale del laboratorio costituito da soluzioni acquose di nutrienti ed agar contenute in capsule di Petri. L'*E. coli* è difatti uno degli organismi più studiati e conosciuti e rappresenta il principale

organismo modello per la genetica. Sono in atto da decenni esperimenti che monitorano continuamente la variabilità del patrimonio genetico di popolazioni batteriche mantenute in cattività in queste condizioni. Questi ceppi di laboratorio hanno spesso perso svariate delle proprietà sviluppate in natura, dipendentemente da condizioni generali in cui sono mantenuti e da altre, specifiche dei singoli esperimenti, di concentrazione dei soluti e natura dei contenitori.

In condizioni ottimali la crescita delle colonie è molto rapida ed il meccanismo di ricombinazione per *coniugazione* accompagnato alle *mutazioni* porta in breve da una popolazione iniziale relativamente omogenea alla formazione di numerose sottospecie (*quasi-specie*) differenti per una o più caratteristiche biochimiche e per le conseguenti ricadute strutturali e fisiologiche.

La specie che considererò in questa analisi fa parte proprio della categoria degli *E. coli* di laboratorio: è chiamata K-12 e fu isolata nel 1922 da un paziente difterico e mantenuta a partire dal 1925 in una serie di colture presso la *Stanford University*.

1.2 Motilità e chemiotassi

Molte specie batteriche sono motili: sono in grado di spostarsi in un mezzo fluido utilizzando come propulsori particolari appendici rotanti (flagelli) o, quando dotati della forma opportuna, come nel caso degli *Spirocheti*, ruotando su sé stessi. Altri tipi comuni di batteri dotati di un gran numero di flagelli si muovono sciamando sulle superfici ed altri si arrampicano su queste estendendo e ritraendo i pili che aderiscono al substrato con l'estremità. Altri ancora si spostano muovendo sulla parete cellulare apparati che si legano al substrato con meccanismi ancora da chiarire.

I più svariati batteri rispondono a cambiamenti nell'ambiente quali variazioni di temperatura, intensità luminosa o composizione chimica muovendosi in maniera finalizzata.

Una reazione ad uno stimolo esterno è generalmente chiamata *tassi* (*taxis*) ed è specificata dal tipo di stimolo scatenante e dalle modalità di reazione. Ci sono quindi differenti risposte tattiche a seconda del tipo di stimolo: abbiamo *termotassi*, *galvanotassi* e *foto-tassi* corrispondentemente a sollecitazioni termiche, magnetiche e luminose.

La descrizione di questi comportamenti schematici e settoriali ha valore, almeno metodologico, anche per organismi più complessi dei batteri, ad esempio eucarioti come le

Amoeba, ed anche multicellulari sino ad arrivare agli organismi superiori quali gli insetti per cui si può parlare di *infotassi* considerando la risposta ad un insieme complesso di fattori ambientali dai quali l'informazione utile non rilevabile direttamente ma richiede di essere opportunamente ricostruita [63].

La presente trattazione considera la *chemiotassi* (*chemotaxis*) come il fenomeno biologi-

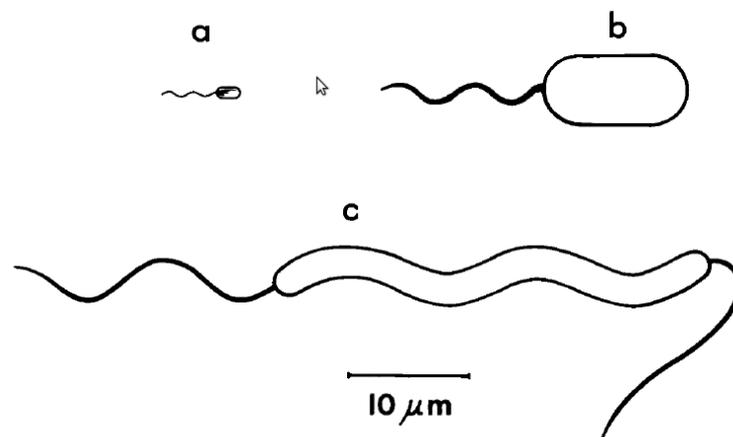


Figura 1.2: Disegni in scala di alcuni batteri flagellati dei quali sono stati studiati i meccanismi di propulsione. (a) *E. coli*. Presenta circa 4 filamenti flagellari che dipartono da punti distribuiti casualmente sulla superficie e formano una fibra che si dispone a partire da uno dei poli. La fibra spinge la cellula con la rotazione solidale in senso antiorario dei flagelli. Quando uno o più flagelli invertono il verso di rotazione la propulsione viene alterata e la cellula inizia a ruotare su se stessa. (b) *Chromatium okenii* Circa 40 filamenti flagellari emergono ad un polo formando una fibra. La fibra spinge o traina la cellula a seconda del verso di rotazione. Quando i filamenti cambiano il verso di rotazione la cellula torna indietro. (c) *Spirillum volutans*, nuotante da sinistra a destra. Il corpo cellulare è elicoidale. Circa 25 filamenti emergono a ciascun polo formando due fibre. Quelli di sinistra mostrano la configurazione della fibra in coda e quelli di destra quella della fibra in testa rispetto alla direzione di moto. Quando i filamenti di entrambe le fibre cambiano il verso di rotazione queste si scambiano i ruoli e la cellula inizia a traslare nel verso opposto.

co prodotto dall'influenza di uno stimolo chimico, costituito da una sostanza distribuita nell'ambiente esterno, sul moto di organismi batterici sia a livello di singolo individuo che di popolazione nel complesso e si dedica al caso dell'*E. coli*.

Se a livello di popolazione si osserva un addensamento nelle zone in cui la concentrazione

di sostanza chimica è maggiore si parla di *chemiotassi positiva* (*positive chemotaxis*) e la sostanza è detta *chemioattraente* (*chemoattractant*). Se il movimento è verso regioni a bassa concentrazione si ha *chemiotassi negativa* (*negative chemotaxis*) e ci si riferisce alla sostanza come *chemiorepellente* (*chemorepellent*).

In generale il comportamento tattico esplica la ricerca di condizioni ambientali più favorevoli in maniera diretta o indiretta. Diretta come nel caso della termotassi in cui il batterio si muove in risposta ad un gradiente termico ricercando la temperatura ottimale per lo svolgimento del proprio metabolismo, indiretta invece come in alcuni esempi di magnetotassi mostrati da batteri che vivono in ambienti rocciosi a grandi latitudini per i quali lo spostamento verso campi magnetici più intensi, quindi verso regioni più profonde della crosta terrestre, risulta negli effetti la ricerca di temperature più elevate. Anche per la chemiotassi dell'*E. coli* si presenta una forma diretta che riconosce come attraenti sostanze utili al metabolismo e repellenti sostanze dannose ed una indiretta, ancora da chiarire, per cui i batteri riconoscono una minore o maggiore attrattiva per sostanze che non vengono consumate. Probabilmente questo secondo meccanismo è assai rilevante in complesse dinamiche di popolazione che portano alla formazione di pattern da parte delle colonie.

<i>Chemioattraenti</i>	<i>Chemiorepellenti</i>
Amminoacidi: aspartato, serina	Amminoacidi: leucina, isoleucina, valina
Dipeptidi	Alcoli: etanolo, isopropanolo
Riducenti: ossigeno, nitrati, fumarato	Cationi bivalenti: cobalto, nichel
Basi a cui la membrana è permeabile	Acidi cui la membrana è permeabile
Sali a basse concentrazioni	Glicerolo o etilenglicolo ad alte concentrazioni, indolo
Zuccheri e zuccheri alcolici	Sostanze ad alto potere osmotico

Tabella 1.1: Alcune sostanze chemiotattiche i cui gradienti influiscono sul comportamento motile dell'*E. coli*.

1.3 Nuoto a bassi numeri di Reynolds

La presente analisi si applica a ceppi e condizioni ambientali tali per cui gli individui di *E. coli* sfruttano la propulsione fornita dai flagelli per nuotare in un mezzo fluido con densità e viscosità dinamica vicine a quelle dell'acqua, negli intersizi di un substrato poroso di agar (un gel di origine organica usato come mezzo di coltura delle colonie perché non viene metabolizzato dai batteri).

I vincoli fisici sul moto in un mezzo acquoso per particelle delle dimensioni del batterio sono dettati dalle peculiarità del regime fluidodinamico in cui questo avviene e giustificano le particolari tecniche di nuoto osservate.

Per l'*E. coli*, come per altri batteri, il moto avviene a bassi numeri di Reynolds.

Considerando infatti la velocità tipica del batterio di circa 10 lunghezze cellulari al secondo $v \sim 25 \mu m/s$ (si considera l'asse maggiore nella direzione del quale avviene il moto), la sua dimensione caratteristica è dell'ordine di $a \sim 1 \mu m$, una viscosità cinematica per il fluido simile a quella dell'acqua $\nu \sim 10^{-2} \frac{cm^2}{s}$ abbiamo che il rapporto tra l'intensità tipica delle forze inerziali e di quelle viscosive, fornito dal numero di Reynolds vale:

$$R = \frac{\text{forze inerziali}}{\text{forze viscosive}} = \frac{av}{\nu} \sim (10^{-5} \div 10^{-6}) \quad (1.1)$$

Per confronto il moto di un pesce in acqua ha $R \sim 10^7$ e quello di un uomo che nuota in piscina $R \sim 10^6$. Perché un uomo possa sperimentare le condizioni di moto dell'*E. coli* dovrebbe muoversi in una piscina riempita di melassa limitando la velocità dei propri movimenti ad un centimetro al minuto.

Le conseguenze di un numero di Reynolds del genere sono drastiche [52]:

- i batteri nel proprio moto non conoscono inerzia, solo resistenza viscosa, non possono planare, la velocità è aristotelicamente proporzionale alla propulsione istantanea ed una sospensione di questa comporta un arresto in tempi assai ridotti ($\sim 10^{-7}s$) corrispondenti a distanze altrettanto esigue ($\sim 10^{-11}m$);
- l'equazione di *Navier-Stokes* che con le opportune condizioni al contorno descrive i movimenti di un corpo in ambiente acquoso si riduce all'equazione di *Stokes* (risulta trascurabile il termine inerziale)

$$\nabla^2 \mathbf{v} = \frac{1}{\eta} \nabla p \quad (1.2)$$

che risulta simmetrica per reciprocità ovvero per inversione delle coordinate spaziali;

- strategie di nuoto che prevedono deformazioni cicliche e reciproche (simmetriche per reciprocità) del corpo natante sono inefficaci, non danno uno spostamento netto ma solo un'oscillazione in loco;
- per avere uno spostamento effettivo occorre un meccanismo di propulsione che sia implementato da cambiamenti di configurazione del corpo non reciproci.

Le risposte realizzate in natura all'ultima questione sono sostanzialmente due: l'oscillazione di una pinna flessibile e la rotazione di un'elica cilindrica.

Nel suo nuoto l'*E. coli* sfrutta quest'ultima: la propulsione è data da una fibra elicoidale costituita dall'intreccio dei suoi flagelli. I flagelli ruotano in essa parallelamente, controllati da motori protonici posti alla base, sulla parete della cellula. La verifica sperimentale che il moto delle fibre flagellari è rotatorio (ad elica) e non oscillatorio (a pinna) è stata realizzata in due maniere differenti da Berg e Anderson [11] e da Silverman e Simon [56].

1.4 Cammino aleatorio dell'*Escherichia Coli*

Nel paragrafo precedente si è esposto come l'*E. coli* possa spostarsi in un regime ad alta viscosità sfruttando la propulsione di una fibra elicoidale.

Se si osserva un campione al microscopio (una capsula di Petri con una soluzione acquosa uniforme di agar diluito e nutrienti) e si segue la traiettoria di un singolo batterio ci si accorge che il suo movimento non si limita a questo genere di nuotate regolari. La traiettoria risulta infatti spezzettata e ritorta: le nuotate sono intervallate da fasi di arresto e riorientamento in cui il batterio ruota su se stesso e si muove erraticamente con uno spostamento netto trascurabile. Inoltre i tratti regolari tra un riorientamento e l'altro non sono rettilinei ma curvano in maniera liscia.

Le interruzioni con riorientamento fanno assomigliare le traiettorie a quelle di particelle che eseguono un cammino aleatorio. Che questo moto traslatorio irregolare non sia dovuto a fluttuazioni termiche (e quindi non sia Browniano) è garantito dal regime di Stokes: gli effetti inerziali produrrebbero spostamenti trascurabili e non osservabili.

Il cammino aleatorio è prodotto attivamente dal batterio con il movimento dei flagelli. L'utilizzo di tecniche microscopiche avanzate e l'impiego di un sistema di controllo che agendo sulla capsula mantenga un determinato individuo nel fuoco ha reso possibile a Berg e Brown [12] di ritracciare le traiettorie di questi moti.

Lo studio di queste tracce ha evidenziato l'esistenza di due fasi di moto:

- spostamenti regolari e curvi, in cui il batterio è spinto dalla fibra flagellare detti *run*;
- rotazioni del batterio su se stesso e movimenti erratici, più ristretti dei precedenti, con spostamento netto trascurabile e che hanno luogo tra *run* successivi, detti *tumble*.

L'analisi statistica delle traiettorie [12] ha mostrato che per quanto riguarda la fase di *run* si ha:

- uno spostamento regolare ad una velocità costante $v \sim 25 \mu m/s$ il cui valore è debolmente variabile all'interno di una popolazione a parità di condizioni di crescita e sviluppo del campione (temperatura e quantità di nutriente);
- una distribuzione Poissoniana degli intervalli (esponenziale) per le durate con valore medio $\tau_r \sim 1 s$;
- la curvatura dei tratti di *run* è giustificata dalle fluttuazioni termiche e descritta da un moto Browniano Rotazionale in cui l'unico parametro caratteristico, il coefficiente di diffusività rotazionale D , dipende solo dalle proprietà della soluzione-ambiente e dalla geometria delle cellule e, tenuto conto della ridotta variabilità di queste nel tempo e all'interno della popolazione, può essere considerato costante e si stima $D \sim 0.06 rad/s^2$ [8];

per la fase di *tumble*:

- una distribuzione Poissoniana degli intervalli (esponenziale) per le durate con valore medio $\tau_t \sim 0.1s$;

Berg e Brown [12] hanno evidenziato anche che l'angolo medio tra *run* successivi è $\alpha \sim 68^\circ$ indicando che il riorientamento che avviene al momento del *tumble* non è isotropicamente casuale (per cui si avrebbe $\alpha \sim 90^\circ$). Questo privilegiamento all'inizio di

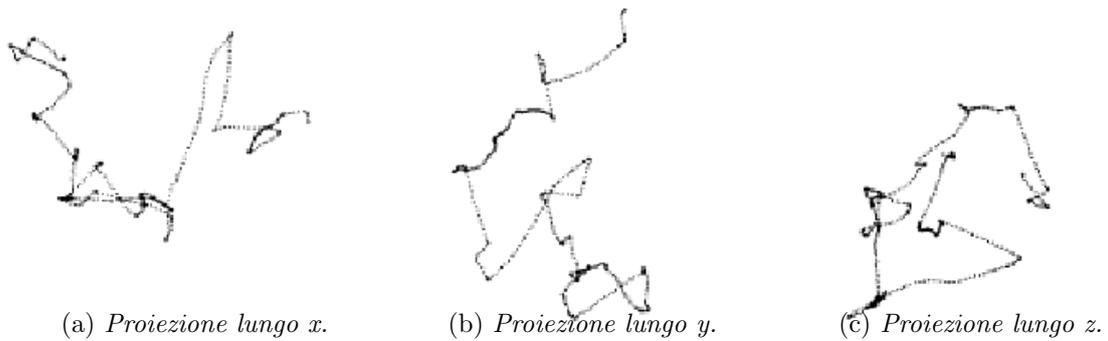


Figura 1.3: Plot delle proiezioni ortogonali di una cellula di *E. coli* del ceppo AW405. La traiettoria è stata eseguita in a $32^{\circ}C$, ha una durata di $29.5 s$ ed è stata campionata ad una frequenza di $12.6 Hz$. Lo spostamento netto maggiore si ha per la proiezione lungo y 1.3b ed è pari a $106 \mu m$. Ci sono 26 run e tumble, il run più lungo è di $3.6 s$. La velocità media è pari $21.2 \mu m/s$ (Berg e Brown [12]).

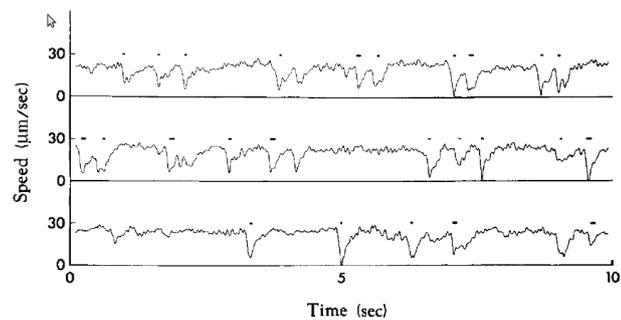


Figura 1.4: Andamento temporale del modulo della velocità della traccia riportata nelle figure . Il grafico è spezzato in tre parti riportate l'una sull'altra dal basso in alto. Gli eventi di tumble sono evidenziati da una barra.

un *run* per la direzione del *run* precedente viene definito *persistenza angolare*.

Si noti che l'unico parametro che entra in gioco nella descrizione del cammino alea-

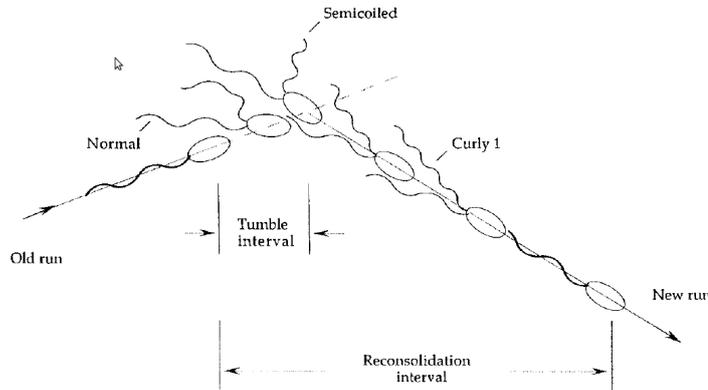


Figura 1.5: Disegno schematico di un evento di tumble. Inizialmente una cellula sta eseguendo un run da sinistra a destra con i suoi due flagelli raccolti in un'unica fibra. Un flagello cambia il verso di rotazione, viene respinto dall'altro e la cellula ruota su se stessa. dopodiché il flagello espulso cambia nuovamente verso di rotazione, si riforma la fibra e il batterio intraprende un run in una direzione differente da quella iniziale. La transizione tra le fasi di run e tumble è dovuta primariamente all'inversione della direzione di rotazione dei motori flagellari. Vi è un contributo ulteriore, che forse influisce sulla durata del tumble, dovuto a transizioni tra forme polimorfiche dei flagelli (indicate in figura: *Curly-1*, *Semicooled*) che nel presente lavoro non sarà considerato.

torio del singolo individuo che esprima i vincoli della fisica dell'ambiente esterno è la diffusività rotazionale D . Le durate caratteristiche τ_r e τ_t scaturiscono dalla dinamica interna della cellula.

Questa è la caratterizzazione generale del moto dell'*E. coli*, vedremo nel prossimo paragrafo come influisca su questo la presenza di una distribuzione non uniforme di sostanze chimiche nell'ambiente esterno.

1.5 Confronti temporali

In presenza di un gradiente uniforme di concentrazione di sostanza chemoattraente il batterio risponde modificando i parametri del cammino aleatorio *run-tumble*: se si trova

a risalire il gradiente aumenta la durata media dei *run* mentre se si muove verso regioni sfavorite, a concentrazione più bassa, mantiene il valore precedente. Nel caso di un gradiente di chemiorepellente il comportamento è reciproco: aumenta la durata dei *run* muovendosi verso regioni a concentrazione minore e la mantiene immutata quando si sposta in zone a concentrazione maggiore. La distribuzione delle durate dei *run* non cambia, è sempre esponenziale ma con una media differente τ_r^* che dipende dalle precedenti rilevazioni lungo la traiettoria.

Il cammino aleatorio descritto al paragrafo 1.4 diventa polarizzato positivamente nella direzione del gradiente di concentrazione di un chemioattraente (negativamente per un chemiorepellente) acquisendo una velocità effettiva in questa direzione pari a circa il 10% della velocità di *run*.

La durata media dei *tumble* e la persistenza angolare non vengono modificate. Se la durata media dei *run* viene alterata dalla presenza di un gradiente chemiotattico assumendo il nuovo valore τ_r^* la frequenza degli eventi di *tumble* ν_t varia conseguentemente ed è data da

$$\nu_t = \frac{1}{\tau_r^*} \quad (1.3)$$

L'*E. coli* ha dimensioni troppo ridotte per sviluppare un efficiente sistema di confronto spaziale delle concentrazioni di sostanze chemiotattiche. Non è in grado di discriminare una differenza di segnale chemiotattico tra recettori posti sulla parte anteriore e recettori posti sul retro.

Brown e Berg [16] hanno suggerito che il batterio compia l'analisi della distribuzione spaziale confrontando le concentrazioni ad istanti differenti lungo la traiettoria del cammino aleatorio *run-tumble*.

Quest'ipotesi era stata verificata sperimentalmente da Macnab e Koshland [42] nel caso di un altro batterio (*Salmonella*). Macnab e Koshland hanno confrontato le risposte osservate al microscopio di cellule sottoposte ad un incremento improvviso ad un valore uniforme della concentrazione e ad una riduzione di uguale intensità (variazione temporale a gradino positiva e negativa) riscontrando nel primo caso la permanenza continuativa nella fase di *run* per tempi sino a cinque minuti (~ 300 s) e nel secondo la permanenza nella fase di *tumble* per circa 12 s. In questo esperimento le alte concentrazioni chemiotattiche utilizzate hanno portato alla saturazione dei recettori posti sulla membrana del batterio esasperando il meccanismo di allungamento della durata media

del *run* in presenza di una variazione positiva.

1.6 Funzioni di risposta chemiotattica

L'indagine di come organismi delle dimensioni dell'*E. coli* possano svolgere confronti temporali [13] ha suggerito di analizzarne il comportamento alla stregua di un qualsiasi sistema lineare.

Si ha infatti un segnale di ingresso dato dalla concentrazione di sostanza chemiotattica rilevata sulla superficie della cellula nell'unità di tempo ed in risposta una modificazione della durata media dei *run* (equivalentemente della frequenza degli eventi dei *tumble*). Se l'ipotesi è valida la misurazione della risposta del sistema *E. coli* ad un stimolo elementare (*funzione di risposta*) dato dalla concentrazione (una variazione temporale a gradino o ad impulso) consente la valutazione della risposta temporale ad un segnale generico, che non provochi la saturazione dei recettori (stimolo debole), secondo il principio di sovrapposizione.

L'utilità di questo approccio è rafforzata dal fatto che normalmente l'*E. coli* non incontra segnali tanto grandi da produrre la saturazione perché i gradienti di chemioattraente vengono temperati dal comportamento diffusivo in soluzione.

Larsen e collaboratori [38] hanno evidenziato sperimentalmente che la fase di *run* corrisponde ad una rotazione *antioraria* (*CCW*) dei flagelli mentre quella di *tumble* ad una *oraria* (*CW*). Più precisamente accade che grazie alla struttura elicoidale i flagelli della cellula ($5 \div 8$) quando ruotati tutti in senso antiorario (*CCW*) si raccolgono compatteamente a formare una fibra anch'essa elicoidale e rotante che fornisce propulsione al batterio nella direzione del proprio asse (*run*). Quando uno o più flagelli però invertono il verso di rotazione passando a quello orario (*CW*) vengono espulsi dalla fibra e si ridirezionano casualmente inducendo una riduzione della spinta ed uno sbandamento della cellula (*tumble*). Riguardo alla formazione di un'unica fibra elicoidale da parte dei flagelli e le proprietà di stabilità di questa si veda [41].

Quindi si può valutare la funzione di risposta sottoponendo batteri ad un impulso di chemioattraente e misurando, in maniera equivalente, o l'andamento temporale della durata media dei *run* o l'andamento nel tempo della frazione di flagelli rotanti *CCW*.

Utilizzando il secondo metodo Berg, Block e Segall [15], [55] hanno misurato la funzione di risposta impulsiva dei rotori flagellari ed hanno chiarito come questa possa essere utilizzata come funzione di risposta chemiotattica dell'*E. coli*. L'esperimento consiste nel fissare un batterio ad un substrato tramite uno dei suoi flagelli, in una soluzione inerte chemiotatticamente, inoculare in maniera rapida e massiva (mediante ionofresi), quanto più vicino al batterio sia possibile, della soluzione contenente un chemioattraente e registrare il verso di rotazione della cellula al trascorrere del tempo. La procedura si ripete più volte e si valuta la frazione di flagelli rotanti *CCW* ad istanti campionati. I risultati delle misure di Segall, Block e Berg [55] sono riportati nel grafico 1.6. Si può

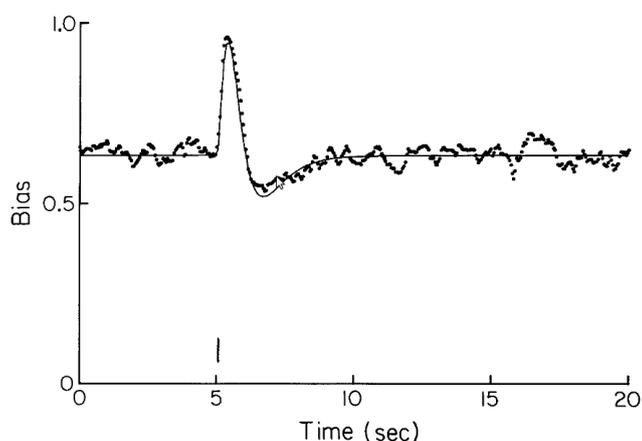


Figura 1.6: Funzione di risposta all'impulso di chemioattraente della cellula di *E. coli*. I pallini riportano la probabilità che la cellula ruoti in senso antiorario in funzione del tempo ottenuta dai conteggi effettuati su 378 prove comprendenti un totale 7566 inversioni dei moti flagellari ottenute con 17 cellule. L'impulso di *aspartato* è localizzato a 5.06 s. La linea continua rappresenta un'interpolazione realizzata con una somma di esponenziali. Da [55].

considerare altrimenti come segnale elementare un gradino generato fissando il batterio come prima ad un substrato, in una soluzione uniforme di una sostanza chemiotatticamente inerte che con l'aggiunta di un enzima [15] o per fotoesposizione [33] possa scindersi rapidamente fornendo un chemioattraente tra i suoi sottoprodotti.

La funzione di risposta misurata fornisce una stima dell'andamento della probabilità che un motore flagellare ruoti in senso antiorario in seguito alla generazione di un impulso di concentrazione. Si può notare dal grafico 1.6 che prima dell'impulso a 5 s (assenza

di gradienti chemiotattici), la probabilità è approssimativamente costante e superiore a 1/2 (la permanenza nella fase *CCW* è mediamente 10 volte maggiore di quella nella fase *CW*).

Inoltre si ha che la probabilità che il flagello ruoti *CCW* si discosta dal livello neutro per circa 4 s dall'istante dell'impulso inizialmente aumentando rispetto a questo sino a raggiungere un massimo dopo circa 0.4 s per poi diminuire sino ad intersecare il livello neutro a 1 s, per giungere ad un minimo a 1.5 s e quindi rilassare nuovamente al livello neutro con un andamento esponenziale.

Il comportamento è quindi caratteristicamente bifasico con due lobi: il primo al di sopra del livello neutrale (massimo) ed il secondo al di sotto (minimo). Le aree dei due lobi, comprese tra i dati e la linea neutra, hanno sostanzialmente la stessa estensione.

La funzione di risposta chemiotattica o *filtro chemiotattico* $K(t)$ è definita come la variazione relativa del rate di transizione tra rotazioni *CCW* e *CW*, corrisponde all'andamento della variazione temporale di probabilità di rotazione *CCW* rispetto al livello neutrale e si ricava dai dati di Segall, Block e Berg [55] del grafico 1.6 prendendo la linea neutrale come 0.

La linea continua nel grafico 1.6 è un fit realizzato scomponendo $K(t)$ in una somma di esponenziali.

Nella presente trattazione si è considerata per $K(t)$ una scomposizione in polinomi di Laguerre così che possa essere descritta nella forma

$$K(t) = \lambda e^{-\lambda t} \sum_{k=0}^{+\infty} \beta_k (\lambda t)^k \quad (1.4)$$

In base a questa definizione la proprietà d'eguaglianza delle aree dei lobi è espressa dalla condizione $\int_0^{+\infty} K(t) dt = 0$.

Per un campo di concentrazione di chemioattraente esterno dato $C(\mathbf{x}, t)$, la concentrazione rilevata $c(\mathbf{x}, t)$ risulta proporzionale ad esso per fattori costanti, nel limite di concentrazioni deboli, corrispondenti alla velocità del batterio lungo il run v , al coefficiente di diffusione della sostanza chemiotattica D_c , al numero di recettori presenti sulla superficie ed alla loro efficienza di conteggio. La dimensione metrica della concentrazione rivelata $c(x, t)$ è concentrazione di volume per unità di tempo [$L^{-3}T^{-1}$]. Più precisamente il fattore di proporzionalità tra c e C è riassorbito nella definizione

del filtro $K(t)$ da una costante moltiplicativa globale che esprime l'amplificazione del segnale. Le proprietà dell'amplificazione nel presente lavoro non verranno discusse.

Nel seguito mi riferirò al campo $c(\mathbf{x}, t)$ come profilo di concentrazione in quanto porta le stesse informazioni configurazionali di $C(\mathbf{x}, t)$ nei limiti trattati.

La risposta $Q(t)$ ad un segnale generico che occorre in un profilo di concentrazione $c(\mathbf{x}, t)$ è data dal prodotto di convoluzione del valore di questo rilevato lungo la traiettoria \mathbf{X}_t seguita dal batterio, $c(\mathbf{X}_t, t)$, con il filtro chemiotattico $K(t)$

$$Q(t) = \int_{-\infty}^t K(t-s)c(\mathbf{X}_s, s)ds \quad (1.5)$$

La variabile $Q(t)$ non dipende localmente dalla concentrazione $c(\mathbf{x}, t)$ ma esprime un confronto sui valori di questa incontrati dal batterio lungo la sua traiettoria nei circa 4 s precedenti e più precisamente costituisce una differenza tra i valori pesati di $c(\mathbf{x}, t)$ nell'ultimo secondo (larghezza del lobo positivo) e quelli dei 3 s precedenti (larghezza del lobo negativo)[55].

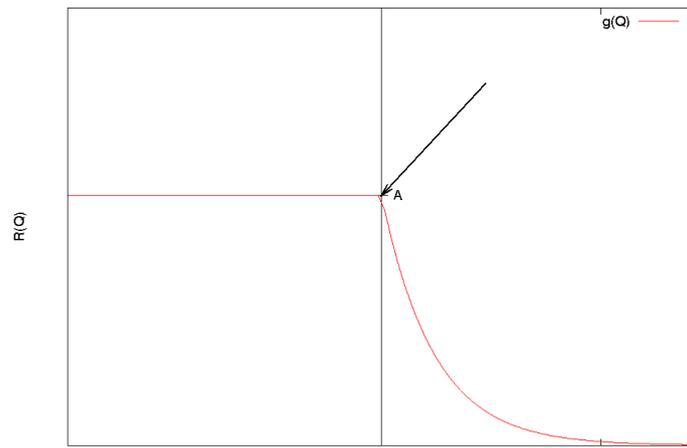
Come detto gli eventi di *tumble* corrispondono a transizioni *CCW-CW* del verso di rotazione dei flagelli. La frequenza di tali eventi ν_t e la durata media dei *run* ad essa legata dipende da $Q(t)$ istante per istante in maniera non lineare. Come indicato nel paragrafo 1.5 la risalita di un gradiente di chemioattraente comporta un incremento di τ_r mentre la discesa lo lascia invariato [25]. Risalita e discesa del gradiente per un chemioattraente corrispondono rispettivamente a $Q > 0$ e $Q < 0$ e la dipendenza generale del rate di *tumble* ν_t avrà la forma

$$\nu_t = \frac{1}{\tau_r}g(Q) \quad (1.6)$$

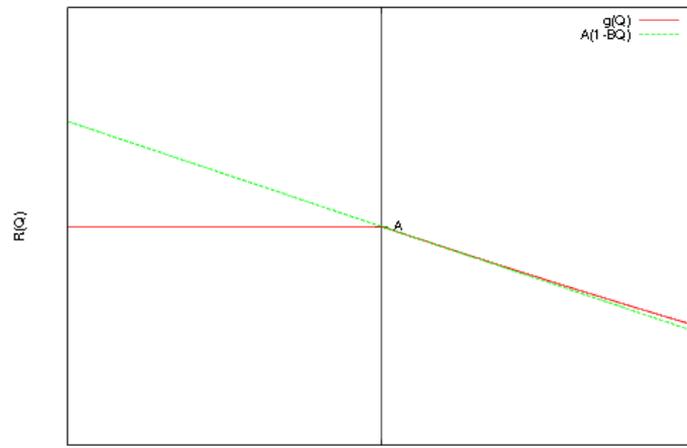
dove $g(Q)$ ha un andamento qualitativo della forma riportata nel grafico 1.7a: costante unitaria per $Q < 0$ e decrescente verso lo 0 per $Q > 0$ (per grandi concentrazioni di chemioattraente si ha una soppressione dei *tumble* come osservato da Macnab e Koshland [42]).

Tipicamente le concentrazioni di chemioattraente hanno valori bassi ed i gradienti di queste hanno una ripidità ridotta dalla diffusività molecolare. Questi due fatti supportano l'ipotesi di segnali deboli $Q \ll 1$ sfruttata nel mio lavoro.

Piccoli segnali corrispondono a piccole variazioni di risposta con una relazione lineare,



(a) *Aspetto dell'andamento di $g(Q)$.*



(b) *Ingrandimento dell'andamento di $g(Q)$ per $Q \ll 1$.*

Figura 1.7: Sono riportati i grafici dell'andamento tipico della risposta non lineare in funzione del segnale chemiotattico ritardato (variabile di confronto) $g(Q)$. L'asse Q viene riscalato dal fattore di amplificazione del filtro K che in questo lavoro è considerato un parametro libero.

così che si può considerare

$$g(Q) \sim 1 - Q \quad (1.7)$$

dove il valore della pendenza di $g(Q)$ per $0 < Q \ll 1$ è riassorbito dai coefficienti β_k che compaiono in Q (1.5) per la descrizione di K data da (1.4).

Nel regime di risposta debole $Q \ll 1$ si ha quindi una variazione della frequenza dei *tumble* in termini del filtro chemiotattico K

$$\nu_t = \frac{1}{\tau_r} \left(1 - \int_{-\infty}^t K(t-s)c(\mathbf{X}_s, s)ds \right) \quad (1.8)$$

L'evidenza di un meccanismo di confronto temporale comporta l'esistenza per l'individuo batterico di un sistema di memoria che trattiene le informazioni riguardanti le concentrazioni di chemioattraente rilevate. Come nel caso dei sistemi elettrici passivi questa memoria non è fissata stabilmente ma è realizzata con l'introduzione di ritardi nel sistema di trasduzione del segnale: la rilevazione di chemioattraente agisce sulla dinamica delle catene di reazioni (*pathway*) biochimiche all'interno della cellula che si modificano più lentamente a seguito delle variazioni esterne in una maniera caratteristica rappresentata dal filtro chemiotattico.

La durata della memoria è legata proprio alle necessità del confronto temporale ed è data dalla finestra temporale di circa 4 s individuata dalla costante di decadimento caratteristica del filtro chemiotattico.

Nella mia trattazione non si sono considerati i dettagli della biochimica della trasduzione del segnale chemiotattico ma se ne è data una descrizione completa in termini di variabili efficaci.

Dalla (1.8) risulta che la frequenza di *tumble* attuale dipende dai valori di chemioattraente osservati in un intervallo di tempo passato pari all'estensione del supporto del filtro chemiotattico e, se questo non è finito o non decade abbastanza rapidamente, si ha un comportamento del tutto non locale e il processo è non markoviano: l'evoluzione (transizione) ad un dato istante dipende dagli stati a tutti gli istanti precedenti (dall'intera sua storia). Se invece il decadimento è sufficientemente rapido si ha un'influenza consistente solo dei valori di chemioattraente collezionati in un passato d'estensione limitata (la finestra di memoria) e il processo può essere descritto markovianamente come mostrerò nel dettaglio più avanti.

1.7 La forma del filtro chemiotattico: alcune questioni aperte

La descrizione della variazione della frequenza dei *tumble* in termini del filtro chemiotattico dell'*E. coli* presentata nel paragrafo precedente è un ingrediente fondamentale del modello che ho sviluppato. Ha permesso la formulazione originale [19] di equazioni stocastiche che descrivano a livello individuale il processo *run-tumble*, la sua interazione con la rilevazione chemiotattica e la derivazione da queste di un'equazione di Fokker-Planck che offre una descrizione del fenomeno a livello di popolazione in termini di diffusione efficace. Questi due risultati hanno suggerito un approccio nuovo per affrontare una questione già esposta in letteratura ma ancora da risolvere e riguardante proprio la forma del filtro chemiotattico: perché è ad integrale nullo e quali sono le forze evolutive e funzionali che determinano questa proprietà?

Berg ha sottolineato come questa proprietà sia una strategia di adattamento ottimale: l'eliminazione della parte costante del segnale d'ingresso $c(\mathbf{x}, t)$ comporta la risposta specifica alle sue variazioni e quindi ai gradienti che sono alla base del moto chemiotattico. Un batterio sottoposto ad un aumento improvviso ed uniforme di chemioattraente dopo un transiente si adatterà mostrando lo stesso comportamento (medesimo rate di *tumble*).

De Gennes [25] ha dimostrato che questa giustificazione è troppo sbrigativa: la risalita di gradienti ovvero una velocità effettiva v_{eff} nella direzione positiva del gradiente non necessita di una funzione di risposta bifasica (a due lobi). Si ha anzi che la risposta che massimizza il flusso batterico (proporzionale a v_{eff}) in un gradiente statico è data da un filtro con un singolo lobo positivo ed ogni componente negativa ha l'effetto di ridurlo. In questo senso Clark e Grant [23] svolgendo lo studio della distribuzione stazionaria dei batteri nel caso unidimensionale in una distribuzione statica con una durata degli eventi di *tumble* nulla hanno mostrato l'esistenza di due criteri di ottimizzazione in conflitto:

- la massimizzazione della velocità effettiva v_{eff} indicata da De Gennes (filtro ad un lobo positivo) consente la massimizzazione della quantità di chemioattraente incontrata dall'individuo lungo la traiettoria nella fase transitoria ma a tempi lunghi comporta una distribuzione stazionaria sfavorevole con l'accumulazione dei batteri in regioni a bassa concentrazione di chemioattraente;

- l'ottimizzazione della distribuzione stazionaria con la concentrazione dei batteri nei massimi di chemioattraente è data da una risposta a singolo lobo ma negativo comportante una velocità effettiva che discende il gradiente, svantaggiosa per l'intercettazione di chemioattraente nella fase transitoria

Clark e Grant hanno mostrato che la struttura bifasica del filtro può essere dovuta ad un compromesso tra l'ottimizzazione della performance nel transiente e quella nello stato stazionario ma senza dare una giustificazione definitiva della proprietà d'integrale nullo.

Kafri ed Azeredo Da Silveira [35] hanno confermato l'analisi di Clark e Grant nel caso in cui si consideri per i *tumble* una durata finita anche se piccola rispetto a quella dei *run*. Nel prossimo capitolo mostrerò come è stato possibile completare le equazioni stocastiche che descrivono il moto dei singoli individui includendo ingredienti tralasciati dalla letteratura precedente e esprimerle nel caso generale in d-dimensioni. Inoltre mostrerò come da queste si ricavi una equazione di diffusione efficace che descrive macroscopicamente una popolazione batterica in cui gli individui interagiscano trascurabilmente dal punto di vista fluidodinamico e metabolico (basse densità ed abbondanza di nutrienti).

Capitolo 2

Equazioni per il moto chemiotattico dell'*E. coli*

Scopo del presente capitolo è tracciare il percorso seguito per scrivere le equazioni stocastiche che descrivono il moto chemiotattico *run-tumble* di un singolo batterio in presenza di un profilo di chemioattraente esterno $C(\mathbf{x}, t)$ e per ricavare da queste una descrizione della dinamica della densità di popolazione batterica $n(\mathbf{x}, t)$ nell'ipotesi che non ci sia interazione fluidodinamica tra i moti dei singoli individui e che il campo chemioattraente non subisca consumo.

2.1 Riepilogo delle caratteristiche del moto individuale dell'*E. coli*

È conveniente riassumere brevemente gli ingredienti principali discussi nel capitolo precedente.

In assenza di chemiotassi si ha un cammino aleatorio per il singolo individuo

- la posizione \mathbf{x} del batterio in d dimensioni è data dalla variabile stocastica \mathbf{X}_t dipendente dal tempo t

$$\mathbf{x} = \mathbf{X}_t; \tag{2.1}$$

- i voli (*run*) effettuati a velocità costante v , hanno durata distribuita esponenzialmente con media τ_r ;
- durante i *run* si ha un moto browniano rotazionale con coefficiente di diffusività D descritto da un'equazione di tipo Fokker-Planck;
- i punti di arresto tra un *run* e l'altro hanno una durata temporale finita distribuita esponenzialmente con durata media $\tau_t \sim \tau_r$, quindi su scala molto più corta di quella dei *run*, in cui il batterio ruota su sé stesso e subisce nel complesso una traslazione piccola rispetto alle lunghezze caratteristiche dei run $v\tau_r$;
- tra l'inizio e la fine di un *tumble* il batterio esegue un riorientamento anisotropo della propria direzione di moto descritto probabilisticamente da un processo di scattering che ha una probabilità di transizione tra la direzione iniziale $\hat{\mathbf{n}}'$ e quella finale $\hat{\mathbf{n}}$

$$W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') = \Omega_d^{-1}(1 + \omega \hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') \quad (2.2)$$

con $\Omega_d = 2\pi^{\frac{d}{2}}/\Gamma(\frac{d}{2})$ la superficie della sfera unitaria in d -dimensioni ed ω parametro adimensionale che esprime l'effetto di persistenza angolare stimato sperimentalmente $\omega \sim 1$.

Osserviamo che in $d = 1$ non si può avere diffusione rotazionale. Può presentarsi persistenza direzionale a seconda di come venga considerato il processo di arresto ed inversione.

In presenza di chemiotassi abbiamo le seguenti aggiunte

- la risposta alla presenza di chemioattraente dipende da un confronto temporale delle concentrazioni di chemioattraente $c(\mathbf{X}_t, t)$ rilevate al tempo t dal batterio lungo la sua traiettoria \mathbf{X}_t ;
- il confronto temporale è definito in termini di una caratteristica del comportamento batterico, il filtro chemiotattico $K(t)$, a cui si può dare l'espressione in serie (ne mostrerò l'utilità nel seguito della trattazione)

$$K(t) = \lambda e^{-\lambda t} \sum_{k=1}^{k^*} \beta_k (\lambda t)^k \quad (2.3)$$

dove k è un intero da 1 a k^* , λ e β_k sono parametri reali che definiscono la forma del filtro e perché questa corrisponda a quella empirica (due lobi) occorre che k^* valga almeno 2;

- l'esito del confronto temporale è espresso al tempo t dalla variabile non locale $Q(t)$ data da

$$Q(t) = \int_{-\infty}^t K(t-s)c(\mathbf{X}_s, s)ds \quad (2.4)$$

dove $c(\mathbf{X}_s, s)$ indica che il valore della concentrazione chemiotattica che viene valutato nella posizione $\mathbf{x} = \mathbf{X}_s$ assunta dal batterio al tempo s ;

- la non località di $Q(t)$ esprime l'esistenza di un sistema di *memoria* interno al batterio che supporta il meccanismo di confronto temporale;
- la frequenza degli eventi di *tumble* ha una distribuzione esponenziale con una media ν_t dipendente da $Q(t)$ e τ_r nel limite $Q \ll 1$ come

$$\nu_t = \frac{1}{\tau_r}(1 - Q(t)). \quad (2.5)$$

Le caratteristiche della risposta chemiotattica appena elencate rappresentano gli effetti della dinamica delle catene di reazioni (*pathway*) biochimiche interne del batterio che implementano il meccanismo di rilevazione del segnale chemiotattico e la sua trasduzione in segnale di controllo del verso di rotazione dei motori flagellari. Questi *pathway* biochimici sono stati analizzati in dettaglio sia dal punto di vista empirico (con la determinazione dei composti e delle reazioni in gioco) sia dal punto di vista modellistico (con la descrizione in termini di equazioni di reazione-diffusione) [58]. Anche il meccanismo di controllo dell'attivazione dei motori flagellari è ben noto dal punto di vista biochimico [18].

L'analisi da me svolta e qui riportata non vuole toccare i dettagli dell'implementazione biologica della risposta chemiotattica ma vuole trattarla ad alto livello, in termini di variabili efficaci che sintetizzano la ricaduta di questi meccanismi sul comportamento mobile.

2.2 Stato dell'arte riguardo le equazioni stocastiche chemiotattiche

Nella letteratura della modellizzazione del movimento chemiotattico di specie mobili (non solo batteriche) troviamo due modalità d'approccio [51], [32]

- una *macroscopica* che considera direttamente la popolazione nel complesso in termini di densità di individui $n(\mathbf{x}, t)$ in una certa posizione \mathbf{x} e ad un certo istante t e descrive l'evoluzione di questa in termini di equazione differenziali alle derivate parziali paraboliche od ellittiche del tipo reazione-diffusione, in cui la diffusione è ricavata mediante le leggi di *Fourier* e di *Fick* e principi di conservazione e la reazione è vista come una funzione della densità di individui n e di un segnale esterno (ad esempio la concentrazione di sostanza chemiotattica $c(\mathbf{x}, t)$);
- una *microscopica* che interpreta la dinamica regolare della popolazione come conseguenza dei movimenti irregolari dei singoli individui e prevede la modellizzazione di questi ultimi in termini di processi stocastici (cammini aleatori) e la conseguente derivazione della descrizione del comportamento della popolazione in termini di equazioni di reazione-diffusione mediante una opportuna procedura di riduzione dei gradi di libertà.

Entrambi gli approcci manifestano pregi e difetti

- il primo consente di affrontare direttamente il problema della formazione di strutture spaziali (pattern) da parte delle colonie (sono presenti delle soluzioni per la densità di individui che per particolari condizioni di soglia subiscono un concentrazione puntuale, colassano) ma nella scrittura delle equazioni figurano parametri empirici non elementari che non possono che essere mutuati dall'esperimento;
- il secondo garantisce una costruzione del modello concettualmente più trasparente ma comporta la manipolazione di equazioni differenziali stocastiche (anziché classiche) e presenta difficoltà nel processo di riduzione dei gradi di libertà che porta alle equazioni macroscopiche sinora non del tutto risolte.

Altra potenzialità dell'approccio microscopico è la possibilità di unificare i due punti di vista ottenendo con un'opportuna procedura perturbativa le equazioni macroscopiche.

Questo processo di limite prevede l'adozione di un approccio cinetico alle equazioni microscopiche e lo sfruttamento della separazione di scala con una riduzione dei gradi di libertà ed una risommazione dei contributi in maniera analoga a quanto si fa in meccanica statistica per ricavare le equazioni idrodinamiche (limite idrodinamico). Per la chemiotassi questa procedura di limite ha presentato delle difficoltà sinora non risolte se non con drastiche semplificazioni.

Per quanto riguarda l'approccio macroscopico si rimanda al lavoro di Keller e Segel [36] che hanno ottenuto un'equazione alle derivate parziali per la densità di batteri $n(\mathbf{x}, t)$, l'equazione di *Keller-Segel-Patlak*

$$\partial_t n(\mathbf{x}, t) + \nabla \cdot (\chi n(\mathbf{x}, t) \nabla c(\mathbf{x}, t)) = D_0 \nabla^2 n(\mathbf{x}, t), \quad (2.6)$$

dove D_0 è il *coefficiente di diffusività chemiotattica* e χ il *coefficiente chemiotattico*. L'equazione di KSP costituisce il canone per i lavori successivi sulla formazione di pattern in popolazioni di organismi microscopici e sulla morfogenesi dei tessuti di organismi superiori.

L'equazione di *KSP* (2.6) può essere espressa anche in forma di equazione di *Fokker-Planck modificata* [53]

$$\partial_t n(\mathbf{x}, t) = D_0 \nabla \cdot (\nabla n(\mathbf{x}, t) - (\chi n(\mathbf{x}, t) \nabla c(\mathbf{x}, t))), \quad (2.7)$$

Nel presente lavoro si è adottato l'approccio microscopico ricavando per la prima volta le equazioni stocastiche che descrivono il moto *run-tumble* dell'*E. coli* con tutte le proprietà riepilogate nel paragrafo precedente comprese quelle che riguardano la chemiotassi e nel più generale caso di uno spazio d-dimensionale. Infatti pur essendo il trattamento del moto con la teoria dei cammini aleatori un caposaldo della biologia matematica [45], [8], [24], ed essendo stato largamente applicato alla chemiotassi [9], [61], [47], [46], [26], [4], [54] i precedenti lavori considerano solo parzialmente le caratteristiche del moto individuale dell'*E. coli*:

1. Goldstein (1951) [29] e Kac (1974) [34] trattano esplicitamente il caso di un cammino aleatorio continuo unidimensionale i cui voli hanno modulo della velocità costante e durata distribuita esponenzialmente (senza applicarlo a sistemi biologici) (modello di *GK*);

2. Patlak (1953) [49] descrive un cammino aleatorio in 3 dimensioni con persistenza angolare e polarizzazione (bias) senza trattare né la fase di tumble né il meccanismo di confronto temporale;
3. Lovely e Dahlquist (1974) [40] presentano una teoria per il cammino aleatorio dell'*E. coli* in 3 dimensioni tralasciando il moto browniano rotazionale, le durate finite dei tumble, il confronto temporale di chemioattraente;
4. Alt (1980) [4] affronta un cammino aleatorio d -dimensionale con durate dei voli distribuite esponenzialmente, con persistenza angolare, senza tumble, senza considerare il confronto temporale (applicandolo alla descrizione della chemiotassi dell'*E. coli* e dei leucociti);
5. Othmer, Dunbar e Alt (1988) [48] estendono il modello di GK a più dimensioni e lo arricchiscono considerando l'effetto della fase di tumble e in maniera empirica gli effetti di una modifica del rate di tumble dovuta ad un campo esterno eventualmente dipendente dal tempo $c(t)$;
6. Schnitzer (1993) [54] aggiunge all'analisi precedente la considerazione del moto browniano rotazionale e considera la dipendenza del rate di tumble dalla direzione di moto e dal gradiente di concentrazione di chemioattraente ma non utilizza le informazioni riguardanti il confronto temporale di chemioattraente;
7. De Gennes (2004) [25] ha svolto stime analitiche delle proprietà macroscopiche del moto considerando gli effetti della durata finita dei tumble e del confronto temporale prendendo una versione semplificata del filtro chemiotattico;
8. Erban e Othmer (2005) [27] considerano nel modello di GK confronti temporali sul chemioattraente e la persistenza ma non il moto browniano rotazionale;
9. Clark e Grant (2005) [23] hanno considerato il modello di GK con la modulazione del rate di tumble in base al confronto temporale riportata al paragrafo 1.5;
10. Locsei [39] riprende il lavoro di De Gennes [25], sempre considerando una versione semplificata del filtro chemiotattico (almeno analiticamente) includendo il moto browniano rotazionale e la persistenza direzionale.

Nella maggior parte dei lavori sopra elencati (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8) si ottiene l'equazione di *KSP* (2.6) con un processo di limite fluidodinamico. In questi e negli altri comunque si ottiene un'espressione dei parametri macroscopici χ e D_0 in termini dei parametri microscopici del cammino aleatorio. Queste relazioni sono differenti e tutte parziali: ne mancava una che provasse a cogliere il complesso delle proprietà del moto individuale. Le idee che hanno dato vita a questo lavoro hanno permesso di affrontare la fenomenologia in tutta completezza e generalità e di ricavare una caratterizzazione della chemiotassi dell'*E. coli* per la cinetica, per l'ottimalità dei parametri e per l'azione del meccanismo di selezione, sono presentate nell'articolo di Celani e Vergassola [19].

2.3 Il modello di Goldstein-Kac

In questa sezione verrà presentato un esempio semplice, suggerito da Taylor [60] e sviluppato da Goldstein [29] e da Kac [34], affine al problema della chemiotassi dell'*E. coli*, al fine di chiarire le tappe che hanno portato dalle equazioni che descrivono il cammino aleatorio del singolo batterio ad un'equazione di diffusione efficace che descrive la popolazione su scale spaziali e temporali macroscopiche.

È stato scelto il processo di Goldstein-Kac (*GK* nel seguito) perché descrive particelle che compiono un cammino aleatorio su una retta eseguendo voli a velocità costante di durata aleatoria con distribuzione esponenziale, al termine dei quali si hanno non punti di arresto ma di inversione della velocità.

Si ha quel che si dice un cammino aleatorio continuo perché la posizione varia con continuità ed i singoli passi sono intervallati da una variazione discontinua della velocità che mantenendo lo stesso modulo inverte la direzione (processo di Langevin).

Il modello di *GK* è un cammino aleatorio e come tale si definisce come limite di un processo discreto.

Si consideri una retta e si indichi la posizione su questa mediante la coordinata x . A partire dall'origine O , $x = 0$ si suddivide la retta in intervalli uguali di lunghezza Δx . Una particella inizialmente in O all'istante $t = 0$ si muove a velocità costante di modulo v e verso scelto aleatoriamente in maniera equiprobabile. Ad ogni intervallo di tempo $\Delta t = \Delta x/v$ la particella raggiunge uno dei punti in cui è stata suddivisa la retta e

qui ha una probabilità pari a $p = \nu\Delta t$ di invertire la direzione della sua velocità ed una conseguente probabilità $q = 1 - \nu\Delta t$ che la direzione di moto sia mantenuta. Al tempo $t = n\Delta t$ con n intero, la particella ha incontrato n di tali processi di scelta della direzione che possono essere descritti dalle ε_k con $k = 1, \dots, n-1$ variabili aleatorie identicamente distribuite come

$$\varepsilon_k = \begin{cases} -1 & \text{con probabilità } p = \nu\Delta t \\ 1 & \text{con probabilità } q = 1 - \nu\Delta t \end{cases} \quad (2.8)$$

dove il primo caso corrisponde all'inversione ed il secondo al mantenimento della direzione.

La posizione della particella al tempo $t = n\Delta t$ supponendo che al tempo $t = 0$ la velocità sia diretta positivamente (verso destra che verrà indicata con R) è data in termini delle variabili ε_k da

$$S_n^R = v\Delta t(1 + \varepsilon_1 + \varepsilon_1\varepsilon_2 + \dots + \varepsilon_1 \dots \varepsilon_{n-1}). \quad (2.9)$$

Si ha infatti al intervallo di tempo $t = \Delta t$ una velocità $v_1 = +v$ ed uno spostamento $\Delta S_1^R = +v\Delta t$, al secondo la nuova velocità v_2 ha un segno relativo rispetto a v_1 che dipende dal valore di ε_1 come $v_2 = \varepsilon_1 v_1$ ed un conseguente spostamento $\Delta S_2^R = v_1 \varepsilon_1 \Delta t$ e così via secondo

		$t = 0$	$S_0^R = 0$
$v_1 = +v$	$\Delta S_1^R = v_1 \Delta t = v \Delta t$	$t = \Delta t$	$S_1^R = \Delta S_1^R$
$v_2 = \varepsilon_1 v_1 = \varepsilon_1 v$	$\Delta S_2^R = \varepsilon_1 v \Delta t$	$t = 2\Delta t$	$S_2^R = S_1^R + \Delta S_2^R$
$v_3 = \varepsilon_2 v_2 = \varepsilon_2 \varepsilon_1 v$	$\Delta S_3^R = \varepsilon_2 \varepsilon_1 v \Delta t$	$t = 3\Delta t$	$S_3^R = S_2^R + \Delta S_3^R$
$v_4 = \varepsilon_3 v_3 = \varepsilon_3 \varepsilon_2 \varepsilon_1 v$	$\Delta S_4^R = \varepsilon_3 \varepsilon_2 \varepsilon_1 v \Delta t$	$t = 4\Delta t$	$S_4^R = S_3^R + \Delta S_4^R$

Alla stessa maniera considerando una particella che partendo da O a $t = 0$ con velocità

negativa (verso sinistra, che indicheremo con L) si ha

$$\begin{array}{llll}
& & t = 0 & S_0^L = 0 \\
v_1 = +v & \Delta S_1^L = v_1 \Delta t = v \Delta t & t = \Delta t & S_1^L = \Delta S_1^L \\
v_2 = \varepsilon_1 v_1 = \varepsilon_1 v & \Delta S_2^L = \varepsilon_1 v \Delta t & t = 2\Delta t & S_2^L = S_1^L + \Delta S_2^L \\
v_3 = \varepsilon_2 v_2 = \varepsilon_2 \varepsilon_1 v & \Delta S_3^L = \varepsilon_2 \varepsilon_1 v \Delta t & t = 3\Delta t & S_3^L = S_2^L + \Delta S_3^L \\
v_4 = \varepsilon_3 v_3 = \varepsilon_3 \varepsilon_2 \varepsilon_1 v & \Delta S_4^L = \varepsilon_3 \varepsilon_2 \varepsilon_1 v \Delta t & t = 4\Delta t & S_4^L = S_3^L + \Delta S_4^L
\end{array}$$

si ha per la posizione al tempo $t = n\Delta t$

$$S_n^L = -v\Delta t(1 + \varepsilon_1 + \varepsilon_1\varepsilon_2 + \cdots + \varepsilon_1 \cdots \varepsilon_{n-1}) = -S_n^R. \quad (2.10)$$

Se indichiamo con $r(x, t) = r(m\Delta x, n\Delta t)$ la probabilità che la particella, partendo verso destra, si trovi nel punto $x = m\Delta x$ al tempo $t = n\Delta t$ (con m, n interi e $m \leq n$), questa è data da

$$r(m\Delta x, n\Delta t) = \langle \delta(m\Delta x - S_n^R) \rangle_{1, \dots, n-1} \quad (2.11)$$

dove $\delta(\cdot)$ è la distribuzione delta di Dirac e la media $\langle \dots \rangle_{1, \dots, n-1}$ è la somma pesata su tutte le possibili realizzazioni delle ε_k secondo la distribuzione (2.8).

Essendo le ε_k indipendenti $\langle \dots \rangle_{1, \dots, n-1}$ corrisponde ad effettuare in successione la media $\langle \dots \rangle_k$ sulla singola ε_k che per una generica funzione $f(\varepsilon_k)$ è data da

$$\langle f(\varepsilon_k) \rangle_k = pf(\varepsilon_k = -1) + qf(\varepsilon_k = 1) = \nu\Delta t f(\varepsilon_k = -1) + (1 - \nu\Delta t)f(\varepsilon_k = 1). \quad (2.12)$$

Alla stessa maniera l'analogia probabilità $l(x, t) = l(m\Delta x, n\Delta t)$ per una particella che fa il primo passo verso sinistra è

$$l(m\Delta x, n\Delta t) = \langle \delta(m\Delta x - S_n^L) \rangle_{1, \dots, n-1}. \quad (2.13)$$

Sostituendo le espressioni per S_n^R (2.9) e S_n^L (2.10), le (2.11) e (2.13) diventano

rispettivamente

$$\begin{aligned} r(m\Delta x, n\Delta t) &= \langle \delta(m\Delta x - v\Delta t(1 + \varepsilon_1 + \varepsilon_1\varepsilon_2 + \cdots + \varepsilon_1 \cdots \varepsilon_{n-1})) \rangle_{1, \dots, n-1} = \\ &= \langle \delta(m\Delta x - v\Delta t - v\Delta t\varepsilon_1(1 + \varepsilon_2 + \cdots + \varepsilon_1 \cdots \varepsilon_{n-1})) \rangle_{1, \dots, n-1} \end{aligned} \quad (2.14a)$$

$$l(m\Delta x, n\Delta t) = \langle \delta(m\Delta x + v\Delta t(1 + \varepsilon_1 + \varepsilon_1\varepsilon_2 + \cdots + \varepsilon_2 \cdots \varepsilon_{n-1})) \rangle_{1, \dots, n-1} = \quad (2.14b)$$

$$= \langle \delta(m\Delta x + v\Delta t + v\Delta t\varepsilon_1(1 + \varepsilon_2 + \cdots + \varepsilon_2 \cdots \varepsilon_{n-1})) \rangle_{1, \dots, n-1}. \quad (2.14c)$$

Dalle (2.14) effettuando la media sulla variabile ε_1 secondo (2.12)

$$\begin{aligned} r(m\Delta x, n\Delta t) &= \nu\Delta t \langle \delta(m\Delta x - v\Delta t + v\Delta t(1 + \varepsilon_2 + \cdots + \varepsilon_1 \cdots \varepsilon_{n-1})) \rangle_{2, \dots, n-1} + \\ &+ (1 - \nu\Delta t) \langle \delta(m\Delta x - v\Delta t - v\Delta t(1 + \varepsilon_2 + \cdots + \varepsilon_1 \cdots \varepsilon_{n-1})) \rangle_{2, \dots, n-1} \end{aligned} \quad (2.15a)$$

$$\begin{aligned} l(m\Delta x, n\Delta t) &= \nu\Delta t \langle \delta(m\Delta x + v\Delta t - v\Delta t(1 + \varepsilon_2 + \cdots + \varepsilon_2 \cdots \varepsilon_{n-1})) \rangle_{2, \dots, n-1} + \\ &+ (1 - \nu\Delta t) \langle \delta(m\Delta x + v\Delta t + v\Delta t(1 + \varepsilon_2 + \cdots + \varepsilon_2 \cdots \varepsilon_{n-1})) \rangle_{2, \dots, n-1} \end{aligned} \quad (2.15b)$$

Per l'indipendenza delle ε_k abbiamo

$$S_{n-1}^R = v\Delta t(1 + \varepsilon_2 + \cdots + \varepsilon_2 \cdots \varepsilon_{n-1}) \quad (2.16a)$$

$$S_{n-1}^L = -v\Delta t(1 + \varepsilon_2 + \cdots + \varepsilon_2 \cdots \varepsilon_{n-1}) \quad (2.16b)$$

e sostituendo nelle (2.15) si ha

$$r(m\Delta x, n\Delta t) = \nu\Delta t \langle \delta(m\Delta x - v\Delta t - S_{n-1}^L) \rangle_{2, \dots, n-1} + (1 - \nu\Delta t) \langle \delta(m\Delta x - v\Delta t - S_{n-1}^R) \rangle_{2, \dots, n-1} \quad (2.17a)$$

$$l(m\Delta x, n\Delta t) = \nu\Delta t \langle \delta(m\Delta x + v\Delta t - S_{n-1}^R) \rangle_{2, \dots, n-1} + (1 - \nu\Delta t) \langle \delta(m\Delta x + v\Delta t - S_{n-1}^L) \rangle_{2, \dots, n-1} \quad (2.17b)$$

Sempre per l'indipendenza delle variabili ε valgono

$$r(m\Delta x, (n-1)\Delta t) = \langle \delta(m\Delta x - S_{n-1}^R) \rangle_{2, \dots, n-1} \quad (2.18a)$$

$$l(m\Delta x, (n-1)\Delta t) = \langle \delta(m\Delta x - S_{n-1}^L) \rangle_{2, \dots, n-1} \quad (2.18b)$$

per cui utilizzando (2.18) si può evidenziare che le (2.17a) costituiscono una relazione ricorsiva per $r(m\Delta x, n\Delta t)$ ed $l(m\Delta x, n\Delta t)$

$$r(m\Delta x, n\Delta t) = \nu\Delta t l(m\Delta x - v\Delta t, (n-1)\Delta t) + (1 - \nu\Delta t)r(m\Delta x - v\Delta t, (n-1)\Delta t) \quad (2.19a)$$

$$l(m\Delta x, n\Delta t) = \nu\Delta t r(m\Delta x + v\Delta t, (n-1)\Delta t) + (1 - \nu\Delta t)l(m\Delta x + v\Delta t, (n-1)\Delta t). \quad (2.19b)$$

Ricordo che le (2.19) sono valide per $m \leq n$ altrimenti per $m > n$ si ha $r(m\Delta x, n\Delta t) = l(m\Delta x, n\Delta t) = 0$.

Si osservi inoltre che le (2.18) mostrano che il processo è *markoviano* [57] in quanto le densità ad ogni istante dipendono solo dalle densità all'istante precedente.

Sottraendo ad entrambi i membri per la (2.19a) $r(m\Delta x - v\Delta t, n\Delta t)$ e per la (2.19b) $l_n(m\Delta x + v\Delta t, n\Delta t)$, ricordando che $\Delta x = v\Delta t$, dividendo entrambe per Δt e prendendo i limiti $n \rightarrow +\infty$, $m \rightarrow +\infty$ e $\Delta t \rightarrow 0$ dimodoché $t = n\Delta t$ e $x = m\Delta x$ siano finiti, si ottiene dalle (2.19) riarrangiando i termini

$$\partial_t r(x, t) = -v\partial_x r(x, t) + \nu l(x, t) - \nu r(x, t) \quad (2.20a)$$

$$\partial_t l(x, t) = v\partial_x l(x, t) - \nu l(x, t) + \nu r(x, t). \quad (2.20b)$$

valide ovviamente per $|x| \leq vt$.

Se anziché una singola particella ne consideriamo N , non interagenti, inizialmente distribuite sulla retta con una densità relativa per quelle che iniziano il moto verso destra $R_0(x)$ e per quelle che iniziano verso sinistra $L_0(x)$ cosicché punto per punto a $t = 0$ la densità relativa complessiva delle particelle sia data da $\rho_0(x) = R_0(x) + L_0(x)$ (soddisfacente $\int_{-\infty}^{+\infty} \rho_0(x) dx = 1$), avremo per le densità $R(m\Delta x, n\Delta t)$ ed $L(m\Delta x, n\Delta t)$ rispettivamente per quelle che si muovono verso destra (*right-mover*) e per quelle che si muovono verso sinistra (*left-mover*) al tempo $t = n\Delta t$

$$R(x, t) = \left\langle \int_{-\infty}^{+\infty} \delta(y - x + S_n^R) R_0(y) dy \right\rangle_{1, \dots, n-1} = \langle R_0(S_n^R) \rangle_{1, \dots, n-1} \quad (2.21a)$$

$$L(x, t) = \left\langle \int_{-\infty}^{+\infty} \delta(y - x + S_n^L) L_0(y) dy \right\rangle_{1, \dots, n-1} = \langle L_0(S_n^L) \rangle_{1, \dots, n-1}. \quad (2.21b)$$

Le stesse considerazioni svolte per $r(m\Delta x, n\Delta t)$ e $l(m\Delta x, n\Delta t)$ portano ad equazioni ricorsive per $R(x, t)$ e $L(x, t)$ analoghe alle (2.19)

$$R(x, n\Delta t) = \nu\Delta t L(x - v\Delta t, (n-1)\Delta t) + (1 - \nu\Delta t)R(x - v\Delta t, (n-1)\Delta t) \quad (2.22a)$$

$$L(x, n\Delta t) = \nu\Delta t R(x + v\Delta t, (n-1)\Delta t) + (1 - \nu\Delta t)L(x + v\Delta t, (n-1)\Delta t). \quad (2.22b)$$

Sottraendo ad entrambi i membri per la (2.22a) $R(x + v\Delta t, n\Delta t)$ e per la (2.22b) $L(x - v\Delta t, n\Delta t)$, dividendo entrambe per Δt e prendendo i limiti $n \rightarrow +\infty$ e $\Delta t \rightarrow 0$ dimodoché $t = n\Delta t$ sia finito, dalle (2.21) si ottiene

$$\partial_t R(x, t) = -v\partial_x R(x, t) + \nu L(x, t) - \nu R(x, t) \quad (2.23a)$$

$$\partial_t L(x, t) = v\partial_x L(x, t) - \nu L(x, t) + \nu R(x, t). \quad (2.23b)$$

Le equazioni (2.23) del tipo *Kolmogorov avanzate* [62] rappresentano congiuntamente il limite continuo del modello di *GK* e descrivono un insieme di particelle in un moto continuo a velocità uniforme v con inversioni stocastiche del verso velocità che occorrono con una frequenza media ν costante su ogni intervallo temporale (distribuzione di Poisson). Gli intervalli tra un'inversione e la successiva hanno una durata distribuita esponenzialmente con media $\tau = 1/\nu$.

Istante per istante l'insieme delle particelle è distinto in due famiglie:

- le particelle che si muovono verso destra *right-mover* con densità $R(x, t)$;
- le particelle che si muovono verso sinistra *left-mover* con densità $L(x, t)$;

e le inversioni costituiscono transizioni delle singole particelle tra questi due stati.

Il passaggio di particelle da *right-mover* a *left-mover* e viceversa è indicato dall'accoppiamento tra le (2.23). Il sistema (2.23) è analogo all'equazione di Boltzmann lineare della Teoria Cinetica e può essere ottenuto in maniera euristica come *master equation* [62]. Riscrivendo (2.23) nella forma

$$\partial_t R(x, t) + v\partial_x R(x, t) = -\nu R(x, t) + \nu L(x, t) \quad (2.24a)$$

$$\partial_t L(x, t) - v\partial_x L(x, t) = \nu R(x, t) - \nu L(x, t) \quad (2.24b)$$

si riconosce nei membri di sinistra un termine di *trasporto*, euleriano, e in quelli di destra un termine di *collisione* caratterizzato dal tempo di rilassamento $\tau = 1/\nu$.

Nella maniera euristica che tornerà utile per gli sviluppi successivi si considera lo stato di ciascuna particella all'istante t come definito dalla direzione del moto (R ed L , variabile discreta nel caso unidimensionale) e dalla posizione x (continua) ed i processi di transizione elementari tra gli istanti t e $t + dt$ definiti come:

- per la variabile di stato di posizione

$$\begin{aligned} (R(x, t + dt))_{\text{tras}} &= R(x - vdt, t) \quad \text{per i right-mover} \\ (L(x, t + dt))_{\text{tras}} &= L(x + vdt, t) \quad \text{per i left-mover} \end{aligned} \quad (2.25)$$

ovvero all'istante $t + dt$ ed al punto x si ha una variazione dei right-mover incrementata dovuta all'arrivo delle particelle che muovevano verso destra in una posizione a sinistra del punto x ad una distanza pari a quella percorribile a velocità costante v in un intervallo dt ed un analogo variazione dei left-mover legata all'arrivo di altri left-mover da destra;

- per la variabile di stato di direzione (R o L) si ha una variazione tra gli istanti t e $t + dt$ corrispondente ad una localizzazione nel punto x di un evento d'inversione

$$\begin{aligned} (R(x, t + dt))_{\text{inv}} &= R(x, t) - \frac{dt}{\tau} R(x, t) + \frac{dt}{\tau} L(x, t) \quad \text{per i right-mover} \\ (L(x, t + dt))_{\text{inv}} &= L(x, t) - \frac{dt}{\tau} L(x, t) + \frac{dt}{\tau} R(x, t) \quad \text{per i left-mover} \end{aligned} \quad (2.26)$$

ovvero per i right-mover si ha un contributo di riduzione proporzionale al numero di right-mover a t ed alla probabilità dt/τ che essi abbiano avuto un'inversione ed un incremento dovuto alla realizzazione di inversioni tra i componenti dei left-mover a t , il processo analogo vale per i left-mover cosicché per inversioni mediamente tanti right passano a left quanti viceversa e si ha un bilancio dettagliato.

Per i right-mover si ha quindi considerando il processo di trasporto e quindi su questo

il processo d'inversione ¹

$$\begin{aligned}
R(x, t + dt) &= R(x, t) + \\
&+ (R(x, t + dt))_{\text{tras}} - R(x, t) + (R(x, t + dt))_{\text{inv}} - R(x, t) = \\
&= R(x - vdt, t) - \frac{dt}{\tau} R(x, t) + \frac{dt}{\tau} L(x, t) \quad (2.27)
\end{aligned}$$

che espandendo in serie di Taylor al prim'ordine in dt diventa

$$R(x, t + dt) = R(x, t) - vdt \frac{\partial R}{\partial x}(x, t) - \frac{dt}{\tau} R(x, t) + \frac{dt}{\tau} L(x, t) \quad (2.28)$$

Portando a sinistra nella (2.28) il primo termine alla destra dell'eguaglianza, dividendo per dt nel limite della $dt \rightarrow 0$ si ottiene (2.24a). In maniera analoga considerando i processi per i left-mover si ottiene (2.24b).

2.4 L'equazione dei telegrafisti ed il limite diffusivo

Nel paragrafo precedente ho mostrato come il modello di GK abbia una descrizione microscopica in termini di equazioni cinetiche che descrivono l'evoluzione della densità di un sistema di particelle od equivalentemente per della densità di probabilità per la singola particella distinguendole per una proprietà del moto, il verso di v .

Ora vedremo che se non si è interessati a distinguere le particelle in base al verso della velocità si deduce dalle (2.24) un'equazione di evoluzione per la densità complessiva $\rho(x, t) = R(x, t) + L(x, t)$ che ha la forma dell'*equazione dei telegrafisti* [44].

Definiamo la densità di corrente di particelle nella direzione positiva della retta come $J(x, t) = v(R(x, t) - L(x, t))$. Sommando le (2.24) e facendo la differenza della prima

¹A livello infinitesimo si possono considerare le due variazioni indipendentemente come fatto nel testo o altrimenti stabilire che prima si abbia la variazione per trasporto e su questa quella per inversione-collisione $R(x, t + dt) = R(x - vdt, t) - \frac{dt}{\tau} R(x - vdt, t) + \frac{dt}{\tau} L(x + vdt, t)$. Ancora si possono considerare assieme i due processi indicando il contributo nel trasporto dei soli $R(x - vdt, t)$ che arrivano in x a $t + dt$ con un *run* e il contributo degli $L(x + vdt, t)$ che invece non arrivano in x al tempo $t + dt$ con un *run* $R(x, t + dt) = e^{-\frac{dt}{\tau}} R(x - vdt, t) + (1 - e^{-\frac{dt}{\tau}}) \frac{dt}{\tau} L(x + vdt, t)$. Tutte e tre le costruzioni danno gli stessi risultati nel limite continuo.

con la seconda moltiplicate per v si ottengono

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial J}{\partial x} = 0 \quad (2.29a)$$

$$\frac{\partial J}{\partial t} + v^2 \frac{\partial \rho}{\partial x} = -2\nu J \quad (2.29b)$$

La prima equazione evidenzia la conservazione del numero di particelle (conservazione della probabilità): si hanno transizioni tra stati right-mover e left-mover e tra stati di posizione x ma $\int_{-\infty}^{+\infty} \rho(x, t) dx$ è costante.

Derivando la (2.29a) rispetto a t e la (2.29b) rispetto ad x e combinandole si ottiene un'equazione che coinvolge solamente la densità di probabilità ρ

$$\frac{\partial^2 \rho}{\partial t^2} + 2\nu \frac{\partial \rho}{\partial t} = v^2 \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2}. \quad (2.30)$$

L'equazione (2.31) ha la stessa forma dell'equazione dei telegrafisti che descrive l'evoluzione del potenziale elettrico $V(x, t)$ (o della corrente $I(x, t)$) lungo un cavo di una linea telegrafica a due fili unidimensionale, caratterizzata da capacità distribuita C [$\frac{F}{m}$], un'induttanza distribuita L [$\frac{H}{m}$] e una resistenza distribuita R [$\frac{\Omega}{m}$], nel caso d'isolamento ideale tra i due cavi ed ha l'espressione

$$\frac{\partial^2}{\partial t^2} V(x, t) + \frac{R}{L} \frac{\partial}{\partial t} V(x, t) = \frac{1}{LR} \frac{\partial^2}{\partial x^2} V(x, t). \quad (2.31)$$

Le equazioni (2.30) e (2.31) sono equazioni differenziali alle derivate parziali di tipo iperbolico e descrivono quindi la propagazione di segnali a velocità finite:

- nel caso elettromagnetico questa è la velocità d'onda all'interno della guida
- nel caso del processo GK è la velocità microscopica della singola particella.

Se consideriamo il caso in cui a $t = 0$ tutte le particelle siano concentrate in $x = 0$ e dirette con eguale probabilità a destra o a sinistra ($R_0(x) = L_0(x) = \delta(x)/2$, $\rho(x, 0) = \rho_0(x) = \delta(x)$ e $J(x, 0) = 0$), con la sostituzione $\nu = 1/\tau$ la soluzione all'equazione (2.30) [44] è

$$\begin{cases} \rho(x, t) = \frac{e^{-\frac{t}{\tau}}}{2} \left\{ \delta(x - vt) + \delta(x + vt) + \frac{1}{v\tau} \left[I_0(\zeta) + \frac{t}{\tau} \frac{I_1(\zeta)}{\zeta} \right] \right\} & |x| \leq vt \\ 0 & |x| > vt \end{cases} \quad (2.32)$$

dove $\zeta = (v^2 t^2 - x^2)^{1/2} / \tau v$ e le $I_0(z)$ e $I_1(z)$ sono le funzioni di *Bessel* modificate del primo e del second'ordine ed hanno le espressioni in serie [1]

$$I_0(z) = \sum_{m=0}^{+\infty} \frac{\left(\frac{z}{2}\right)^{2m}}{(m!)^2} \quad I_1(z) = \sum_{m=0}^{+\infty} \frac{\left(\frac{z}{2}\right)^{2m+1}}{m!(m+1)!}. \quad (2.33)$$

e gli andamenti asintotici [1]

$$I_0(z) \sim \frac{e^x}{\sqrt{2\pi x}} + O\left(\frac{1}{x}\right) \quad I_1(z) \sim \frac{e^x}{\sqrt{2\pi x}} + O\left(\frac{1}{x}\right) \quad (2.34)$$

Osserviamo che si ritrova la condizione iniziale $\rho_0(x) = \delta(x)$ al tempo $t = 0$ per l'annullamento del contributo in parentesi quadre ed che la soluzione è non nulla per $|x| \leq vt$ mentre altrove la densità vale zero compatibilmente alla propagazione a velocità finita delle particelle.

La soluzione è pari, non c'è d'altra parte nella distribuzione iniziale delle particelle una preferenza per una direzione.

Alla distanza massima raggiungibile vt la densità deltiforme decade esponenzialmente nel tempo come ci si attende: le particelle che si trovano qui non hanno subito inversioni lungo il loro percorso ma hanno eseguito un unico volo sempre nella stessa direzione.

Sempre dall'equazione (2.30) si può ricavare l'equazione d'evoluzione soddisfatta dallo spostamento quadratico medio $\langle x^2 \rangle$, moltiplicando per x^2 ed integrando in x , considerando che $\rho(x, t)$ e la sua derivata prima spaziale vadano a zero all'infinito si ha

$$\frac{\partial^2 \langle x^2 \rangle}{\partial t^2} + 2\nu \frac{\partial \langle x^2 \rangle}{\partial t} = 2v^2 \quad (2.35)$$

Nel caso che stiamo considerando le condizioni iniziali sono $\langle x^2 \rangle(t=0) = 0$ e $(d\langle x^2 \rangle/dt)(t=0) = 0$ che danno

$$\langle x^2 \rangle(t) = v^2 \tau \left(t - \frac{\tau}{2} \left(1 - e^{-\frac{2t}{\tau}} \right) \right) \quad (2.36)$$

Si nota dalla (2.35) che ci sono due regimi salienti identificati dalla modalità variazione dello scarto quadratico medio:

- per tempi piccoli $t \ll \tau$, $\langle x^2 \rangle \sim v^2 t^2$, si ha un regime balistico corrispondente al fatto che il moto uniforme delle particelle è stato poco influenzate dalle inversioni,

le transizioni tra *right-mover* e *left-mover* sono sinora limitate;

- per tempi grandi $t \gg \tau$, $\langle x^2 \rangle \sim v^2 \tau t$ e l'andamento è quello quadratico di un processo diffusivo con coefficiente $D = v^2 \tau / 2$.

Il limite diffusivo descrive l'andamento della distribuzione per tempi lunghi lontano dai fronti $x = \pm vt$ ovvero $|x| \ll vt$ e $t \gg \tau$ per cui

$$\zeta = \frac{t}{\tau} \sqrt{1 - \frac{x^2}{v^2 t^2}} \sim \frac{t}{\tau} \left(1 - \frac{x^2}{2v^2 t^2} \right) \sim \frac{t}{\tau} - \frac{x^2}{4Dt} \quad (2.37)$$

In questo regime la soluzione (2.32) assume in virtù degli andamenti asintotici (2.34) la forma

$$\rho(x, t) \sim \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\frac{x^2}{2Dt}} + e^{-\frac{t}{\tau}} O\left(\frac{x^2}{v^2 t^2}\right). \quad (2.38)$$

Questa soluzione è esatta nel limite in cui $v \rightarrow \infty$, $\tau \rightarrow 0$ e $D = v^2 \tau / 2$ rimane finito. Nel limite in cui $\tau \rightarrow 0$ e $D \rightarrow \infty$ è banale (soluzione di equilibrio uniforme) mentre per $\tau \rightarrow 0$ e $D \rightarrow 0$ la condizione iniziale rimane congelata e non evolve.

Ricordando che la lunghezza media dei voli è $\lambda = v\tau$ ritroviamo la definizione del coefficiente di diffusione unidimensionale della Teoria Cinetica

$$D = \frac{v^2 \tau}{2} = \frac{\lambda^2}{2\tau} \quad \begin{cases} \lambda \rightarrow 0 \\ \tau \rightarrow 0 \end{cases} \quad (2.39)$$

Nel limite diffusivo il termine del second'ordine nella derivata temporale dell'equazione dei telegrafisti (2.30) è trascurabile e questa si riduce all'equazione di diffusione

$$\frac{\tau}{2} \frac{\partial^2 \rho}{\partial t^2} + \frac{\partial \rho}{\partial t} = \frac{v^2 \tau}{2} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} \quad \longrightarrow \quad \frac{\partial \rho}{\partial t} = D \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} \quad (2.40)$$

Nel caso dell'*E. coli* siamo interessati proprio al regime diffusivo in quanto durata e lunghezza media dei *run*, τ e $\lambda = v\tau$, sono entrambe molto più piccole della scala macroscopica a cui si va a studiare la dinamica della popolazione. Alla scala di popolazione si può tenere conto delle conseguenze dei numerosi processi d'inversione occorsi in termini efficaci come di un effetto medio. Nel prossimo paragrafo mostrerò le ragioni di una tale procedura ed un esempio del suo impiego in un problema di diffusione.

2.5 Analisi multiscala

L'analisi multiscala è una tecnica perturbativa di largo impiego in fisica statistica che consente di descrivere un processo a molti gradi di libertà che hanno scale evolutive caratteristiche differenti e separate, in termini di un processo che presenti un numero ridotto di gradi di libertà effettivi ad una scala più grande di quelle caratteristiche del processo di partenza ([50], [5], [6]). Nei contesti in cui si applica gli effetti delle dinamiche a piccola scala pur essendo piccoli non si elidono reciprocamente ma danno nel complesso un contributo consistente e vanno opportunamente risommati. Alla scala effettiva che si è scelta le dinamiche a scale inferiori contribuiscono a ridefinire una nuova equazione di evoluzione in cui figurano parametri effettivi che sono combinazioni di quelli del processo elementare.

Uno dei metodi per effettuare questa risommazione, e quello che ho utilizzato, è appunto la Teoria Perturbativa Multiscale. Un altro più generale è il Gruppo di Rinormalizzazione. È stato illustrato da Chen, Goldenfeld e Oono [22] come effettivamente il primo sia una particolarizzazione di quest'ultimo.

L'analisi multiscala presenta numerosi esempi notevoli di applicazione:

- l'analisi perturbativa singolare di sistemi forzati in condizioni vicine alla risonanza come il pendolo semplice sottoposto ad una piccola variazione periodica della sua lunghezza con frequenza vicina a quella del moto libero (Equazione di *Mathieu*) [6], [31];
- l'ottenimento delle equazioni fondamentali della fluidodinamica (Equazione di *Euler* ed equazione di *Navier-Stokes*) a partire dalle equazioni stocastiche che descrivono la dinamica molecolare in termini di cammini aleatori con eventi di scattering a livello microscopico (equazione di *Boltzmann*) [20];
- lo studio perturbativo della linearizzazione di equazioni non lineari e di problemi di strato limite [31], [37];
- il trattamento dei problemi di evoluzione di distribuzioni di particelle scalari passive (traccianti) in campi di velocità turbolenti processi stocastici gaussiani per i quali si trova tipicamente un comportamento diffusivo con un coefficiente di diffu-

sione effettivo è quello molecolare modificato per un contributo che dipende dalla statistica delle fluttuazioni del campo turbolento [43], [64], [14];

- lo studio della struttura macroscopica di una popolazione biologica a partire dalla caratterizzazione elementare dei processi di transizione dei singoli individui tra famiglie in cui questa risulta organizzata per la presenza di differenti proprietà (ad esempio l'evoluzione del contagio in una popolazione in cui sono presenti individui malati e contagiosi, individui sani, individui immuni a seguito della contrazione e della successiva guarigione) [5].

Il modello di *GK* ricade proprio in queste specifiche:

- al moto della particella si sovrappone un processo elementare di transizione tra due stati, *right-mover* e *left-mover*, che avviene con un tempo caratteristico dato dalla durata media dell'intervallo tra due successivi eventi d'inversione τ ;
- ad una scala macroscopica ovvero per tempi molto maggiori del tempo caratteristico del processo di transizione microscopico τ e distanze grandi rispetto a quella microscopica $v\tau$, si ha un equilibrio dinamico delle transizioni fra *right-mover* e *left-mover*, ed il comportamento complessivo può essere espresso in termini dell'evoluzione della sola densità complessiva ρ ignorando la ripartizione delle particelle tra le due possibili direzioni di moto;
- nel limite al punto precedente si ha un comportamento diffusivo per ρ caratterizzato da un coefficiente D che dipende dalle caratteristiche del moto microscopico $D = v^2/\tau$.

Come mostrato al paragrafo precedente per questo modello il comportamento effettivo nel regime $t \gg \tau$ e $v\tau \ll x \ll vt$ può essere ricavato dall'andamento asintotico (2.38) della soluzione esatta dell'equazione dei telegrafisti cui soddisfa ρ o alternativamente considerando come si modifichi questa per un opportuno limite dei parametri che vi figurano (2.39) e risolvendo esattamente l'equazione ottenuta (2.40).

Un'altra maniera che ora presenterò è l'impiego del metodo perturbativo multiscala sulle equazioni microscopiche (2.24) o (2.29). Nel caso del modello di GK quest'ultimo metodo può risultare barocco ma è l'unica strada percorribile per ottenere un

comportamento effettivo a grandi scale in un differente caso in cui dalle equazioni microscopiche stocastiche non si riesca a ricavare esattamente un'equazione classica per la densità complessiva. La mia ragione per l'utilizzo del metodo multiscala nel trattamento dell'*E. coli* è proprio questa: la generalizzazione del processo di GK a più dimensioni e l'aggiunta di altri effetti, come il confronto temporale delle concentrazioni chemiotattiche, il moto browniano rotazionale e la persistenza rotazionale, nella formulazione stocastiche del moto microscopico non consente di ottenere analiticamente in maniera esatta un'equazione per la densità di individui.

2.6 Esempio elementare d'applicazione del metodo multiscala ad un problema di diffusione efficace del calore

Prima d'illustrare la semplice applicazione al processo di GK, per introdurre la tecnica della perturbazione multiscala conviene fornire un ulteriore esempio dallo studio della diffusione del calore con una diffusività termica periodica nella variabile spaziale.

La seguente trattazione si rifà a quella di Frisch [28] e di Bensoussan, Lions, Papanicolau [7] e mostra la sostituzione di un materiale disomogeneo con uno omogeneo a grandi scale (*omogeneizzazione*).

Si considera un modello unidimensionale, una barretta di metallo, con diffusività termica dipendente dalla posizione $\kappa = \kappa(x)$ e 2π -periodica.

Il campo di temperatura $\theta = \theta(x, t)$ soddisfa l'equazione del calore

$$\partial_t \theta = \partial_x (\kappa(x) \partial_x \theta) \tag{2.41}$$

Mostriamo che a scale grandi rispetto a 2π la diffusione del calore è descritta da una equazione del calore con una diffusività uniforme κ_{eff} detta *diffusività effettiva* e come questa vada calcolata.

In questo intento si può assumere un atteggiamento euristico. Supponendo di avere due punti x_1 e x_2 , separati da una distanza grande rispetto al periodo 2π , e che in questi la temperatura venga mantenuta fissa a due valori $\theta(x_1)$ e $\theta(x_2)$, a transiente avvenuto avremo tra i due punti un flusso di calore omogeneo e stazionario Φ . Localmente flusso

di calore e gradiente di temperatura sono legati da

$$\Phi = -\kappa(x)\partial_x\theta \quad (2.42)$$

Quindi si ha

$$\theta(x_2) - \theta(x_1) = -\Phi \int_{x_1}^{x_2} \frac{dx}{\kappa(x)} \simeq -(x_2 - x_1) \left\langle \frac{1}{\kappa(x)} \right\rangle \Phi \quad (2.43)$$

dove si è definita la media sul periodo 2π

$$\left\langle \frac{1}{\kappa(x)} \right\rangle = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \frac{dx}{\kappa(x)} \quad (2.44)$$

Questo risultato può essere messo nella forma

$$\Phi = -\frac{1}{\langle 1/\kappa(x) \rangle} \frac{\theta(x_2) - \theta(x_1)}{x_2 - x_1} = -\kappa_{\text{eff}} \frac{\theta(x_2) - \theta(x_1)}{x_2 - x_1} \quad (2.45)$$

che evidenzia l'esistenza di una diffusività effettiva κ_{eff} data dalla media armonica della diffusività $\kappa(x)$ su un periodo

$$\kappa_{\text{eff}} = \frac{1}{\langle 1/\kappa(x) \rangle} \quad (2.46)$$

Ora rideriviamo questo risultato in maniera formale con il metodo multiscala. Poniamo che il campo di temperatura non dipenda solo dalle variabili x e t , che chiamiamo *veloci*, ma introduciamo una dipendenza anche dalle variabili *lente* $X = \varepsilon x$ e $T = \varepsilon^2 t$ con ε un parametro piccolo, cosicché $\theta = \theta(x, t; X, T)$. La diffusività $\kappa(x)$ dipende solo dalla variabile *veloce* x .

Chiamiamo le variabili *lente* e *veloci* perchè una variazione delle prime comporta una variazione più piccola delle seconde. Le variabili *lente* hanno infatti valori apprezzabili per tempi lunghi $t \sim \frac{1}{\varepsilon^2}$ e analogamente per grandi distanze $x \sim \frac{1}{\varepsilon}$.

Osserviamo che θ avrà la stessa periodicità in x della diffusività $\kappa(x)$ e come questa sarà indipendente dalla variabile t . Poiché il campo di temperatura θ dipende da x e t sia direttamente mediante le variabili *veloci* che indirettamente con quelle *lente*, le derivate

spaziali e temporali nell'equazione (2.41) vanno rispettivamente sostituite con

$$\partial_x \rightarrow \partial_x + \varepsilon \partial_X \qquad \partial_t \rightarrow \partial_t + \varepsilon^2 \partial_T \qquad (2.47)$$

Ora espandiamo formalmente il campo di temperatura in potenze di ε

$$\theta = \theta^{(0)} + \varepsilon \theta^{(1)} + \varepsilon^2 \theta^{(2)} + \dots \qquad (2.48)$$

dove le funzioni $\theta^{(n)}$ dipendono in generale da x, t, X, T .

Inseriamo l'espansione (2.48) nella (2.41) ed identifichiamo i coefficienti delle potenze di ε . La validità della (2.41) ad un certo ordine in ε comporta l'annullamento congiunto dei coefficienti di quell'ordine e di quelli inferiori.

Fermandosi al terz'ordine dobbiamo le tre equazioni che derivano dall'annullamento dei primi tre coefficienti di ε

$$\partial_t \theta^{(0)} = \partial_x (\kappa(x) \partial_x \theta^{(0)}) \qquad (2.49a)$$

$$\partial_t \theta^{(1)} = \partial_x (\kappa(x) \partial_x \theta^{(1)}) + \partial_x (\kappa(x) \partial_X \theta^{(0)}) + \partial_X (\kappa(x) \partial_x \theta^{(0)}) \qquad (2.49b)$$

$$\partial_t \theta^{(2)} + \partial_T \theta^{(0)} = \partial_x (\kappa(x) \partial_x \theta^{(2)}) + \partial_x (\kappa(x) \partial_X \theta^{(1)}) + \partial_X (\kappa(x) \partial_x \theta^{(1)}) + \partial_X (\kappa(x) \partial_X \theta^{(0)}) \qquad (2.49c)$$

L'equazione (2.49a) ci dice che $\theta^{(0)}$ è nel nucleo dell'operatore di diffusione $\partial_t - \partial_x \kappa(x) \partial_x$ (dove ciascun simbolo di derivazione si considera agente su tutti i termini che lo seguono). Con l'assunta 2π -periodicità, ciò fa sì che $\theta^{(0)}$ si rilassi ad un valore costante indipendente da x e t ovvero non dipenda, fatta eccezione per il transiente, dalle variabili *veloci*.

Ne segue che nella (2.49b) il termine $\partial_x \theta^{(0)}$ defunge e questa può essere considerata un'equazione per $\theta^{(1)}$ con un termine inhomogeneo $\partial_x \kappa(x) \partial_X \theta^{(0)}$ indipendente da t . Quindi $\partial_t \theta^{(1)}$ può essere assunto nullo a transiente avvenuto. In tutti i termini della (2.49b) rimanenti figura ∂_x in evidenza per cui la si può integrare ottenendo

$$\kappa(x) (\partial_x \theta^{(1)} + \partial_X \theta^{(0)}) = C \qquad (2.50)$$

Dividendo (2.50) per $\kappa(x)$ ed osservando che $\langle \partial_x \theta^{(1)} \rangle$ si annulla per l'assunta periodicità si trova

$$C \left\langle \frac{1}{\kappa(x)} \right\rangle = \partial_X \theta^{(0)} \quad (2.51)$$

dove la media $\langle \dots \rangle$ ora è solo sulle variabili *veloci* ed è definita come

$$\langle \dots \rangle = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \dots dx \quad (2.52)$$

Un fenomeno più interessante occorre nella (2.49c) che non può essere risolta per $\theta^{(2)}$ senza avere un ulteriore vincolo su $\theta^{(0)}$. Perciò prendendo la media (2.52) della (2.49c) e notando che $\langle \theta(0) \rangle = \theta^{(0)}$, non dipendendo $\theta^{(0)}$ dalle variabili veloci, otteniamo

$$\partial_T \theta^{(0)} = \partial_X (\langle \kappa(x) \rangle \partial_X \theta^{(0)}) + \partial_X \langle \kappa(x) \partial_x \theta^{(1)} \rangle \quad (2.53)$$

Questa nuova relazione indicata come *condizione di risolubilità* o *equazione ausiliaria* si presenta in tutti i problemi di perturbazione singolare (es. [43], [64], [14]) e deriva in ultima analisi dall'applicazione dell'alternativa di Fredholm [21], [44] che nel nostro caso indica che il termine inhomogeneo nella (2.49c) è ortogonale al nucleo dell'operatore aggiunto dell'operatore di diffusione nelle variabili *veloci* $\partial_t - \partial_x \kappa(x) \partial_x$ che agisce su $\theta^{(2)}$.

Sostituendo nella (2.53) il valore di $\partial_x \theta^{(1)}$ ottenuto dalla (2.50) ed impiegando la (2.51) otteniamo per $\theta^{(0)}$ l'equazione di diffusione nelle variabili *lente*

$$\partial_T \theta^{(0)} = \kappa_{\text{eff}} \partial_X \partial_X \theta^{(0)} \quad (2.54)$$

con κ_{eff} data dalla medesima espressione (2.46) ottenuta precedentemente con il metodo euristico.

Il metodo multiscala appena descritto può essere facilmente esteso da un problema a più dimensioni con κ periodica in più di una variabile. La principale differenza è che l'analoga della (2.49b) non può essere risolta esplicitamente. Risulta tuttavia ancora una dipendenza lineare di $\theta^{(1)}$ dal gradiente di temperatura a grande scala $\partial_X \theta^{(0)}$. La condizione di risolubilità per la (2.49c) nella forma di un'equazione di diffusione (in generale anisotropa) a coefficienti costanti cosituisce il problema ausiliario la cui solu-

zione da' l'espressione della diffusività efficace (ora un tensore del second'ordine). Per la risoluzione del problema ausiliario bisogna procedere numericamente o perturbativamente in termini di un altro parametro diverso da ε . E' chiaro che anche nel caso isotropo in cui la diffusività efficace è esprimibile in forma scalare, questa non sia più la semplice media armonica della diffusività periodica κ . In una dimensione regioni a bassa diffusività κ abbattano la diffusività effettiva bloccando il flusso di calore ma in più dimensioni queste possono essere aggirate.

L'esempio trattato in questo paragrafo condensa tutti gli ingredienti dell'applicazione del metodo multiscala a problemi lineari con due scale separate:

- si parte da un'equazione lineare alle derivate parziali che si può esprimere nella forma

$$M\phi = 0 \tag{2.55}$$

dove $\phi = \phi(\mathbf{x}, t, \mathbf{m})$ è un campo scalare o vettoriale, dipendente dal tempo t , dalle variabili spaziali \mathbf{x} e da eventuali altre variabili interne \mathbf{m} ed M è un operatore differenziale con un nucleo non banale $\phi^{(0)} = \phi^{(0)}(\mathbf{x}, t, \mathbf{m})$;

- si cercano le soluzioni in cui la funzione $\phi^{(0)} = \phi^{(0)}(\mathbf{x}, t, \mathbf{m})$ del generale elemento del nucleo di M , sia debolmente modulata nelle variabili spazio temporali (\mathbf{x}, t) ovvero dipende consistentemente da variabili *lente* $\mathbf{X} = \varepsilon\mathbf{x}$ e $\mathbf{T} = \varepsilon^s\mathbf{t}$ ², con s intero, definite per riscalamento a mezzo di un parametro ε piccolo che pilota la separazione delle scale di (\mathbf{x}, t) e di (\mathbf{X}, T) ;
- la forma dell'equazione a grande scala (o omogeneizzata) che descrive l'evoluzione di $\phi^{(0)}$ nelle variabili *lente* e dipende dal valore dell'esponente s che si sceglie in base alle *simmetrie* del problema;
- si considera la funzione ϕ come dipendente in maniera separata sia dalle variabili *lente* (\mathbf{X}, T) che *veloci* \mathbf{x}, t (oltreché dalle variabili interne \mathbf{m});

²In generale le varie componenti di \mathbf{X} possono dipendere in maniere differenti dalle rispettive componenti di \mathbf{x} e conseguentemente avere differenti rapporti di scala con il tempo *lento* T

- gli operatori differenziali del problema originario che agiscono sulle variabili spazio-temporali si decompongono secondo

$$\partial_x \rightarrow \partial_x + \varepsilon \partial_X \qquad \partial_t \rightarrow \partial_t + \varepsilon^s \partial_T; \qquad (2.56)$$

- si sviluppa la funzione ϕ formalmente in una serie di potenze di ε in cui il coefficiente di ε^k è una funzione $\phi^{(k)}$ che dipende dalle stesse variabili di ϕ

$$\phi = \phi^{(0)} + \phi^{(1)}\varepsilon + \phi^{(2)}\varepsilon^2 + \dots + \phi^{(k)}\varepsilon^k + \dots; \qquad (2.57)$$

- si inseriscono nella (2.55) le (2.56), per quanto riguarda M , e la (2.57), per quanto riguarda ϕ , si raccolgono i termini dello stesso ordine in ε e si ottiene per ε arbitrario una gerarchia infinita di equazioni;
- per valutare ϕ sino all'ordine ε^k , si tronca la gerarchia e si considerano le prime $k + 1$ equazioni che costituiscono un sistema chiuso nelle variabili funzionali $\phi^{(h)}$ con $h \leq k$;
- l'equazione di grande scala per $\phi^{(0)}$ emerge come condizione di risolubilità a qualche ordine in ε ;
- i coefficienti dell'equazione di grande scala per $\phi^{(0)}$ espressi in termini dei parametri del problema originario (2.55) si ottengono con la soluzione delle equazioni di ordine inferiore, non sempre ottenibili analiticamente.

2.7 Applicazione del metodo multiscale al modello di GK

Vediamo ora come si possa applicare una tecnica perturbativa multiscale per ricavare la soluzione asintotica diffusiva dell'equazione dei telegrafisti.

Consideriamo le equazioni (2.29) e trattiamo la dipendenza di $\rho(x, t)$ e $J(x, t)$ da due scale caratteristiche: quella veloce individuata dalle variabili (x, t) e quella lenta caratterizzata dalle variabili (X, T) definite in termini di un parametro perturbativo piccolo ε in termini di quelle veloci come $T = \varepsilon^2 t$ e $X = \varepsilon x$.

Il parametro ε controlla la separazione delle scale tra il contributo di trasporto e quello cinetico di scattering (caratterizzato dal tempo di rilassamento τ): si ha in particolare che per ε piccolo rispetto a τ , opportunamente dimensionalizzato, le variabili veloci colgono la dinamica microscopica su tempi $t < \tau$ mentre quelle lente governano l'evoluzione macroscopica a cui siamo interessati a $t \gg \tau$.

Come in tutte le applicazioni successive del mio lavoro il metodo multiscala considererà due scale, in generale per altri tipi di fenomeni si possono definire più di due set di variabili (si veda ad esempio [43]). Le variabili lente sono rilevanti a grandi scale per $t \sim 1/\varepsilon^2$ e $x \sim 1/\varepsilon$ per le quali $x \ll vt$ nel limite di ε infinitesimo. Lo scaling caratteristico delle variabili lente è scelto opportunamente nell'ipotesi di un comportamento diffusivo e manifesta la validità a tempi lunghi con l'indipendenza dal parametro perturbativo ε della relazione tra le variabili lente X^2/T . L'arbitrarietà nella scelta dello scaling costituisce uno svantaggio del metodo multiscala tuttavia esso permette di evidenziare la scorrettezza dell'assunzione fatta [6]. L'impiego del Gruppo di Rinormalizzazione, che in questo lavoro non è stato considerato, è più avanzato e generale in quanto permette di per sé di ricavare il corretto scaling del problema trattato [22].

La dipendenza di ρ e J dalle variabili lente e veloci va trattata in maniera indipendente per cui si pone $\rho = \rho(x, t; X, T)$ e $J = J(x, t; X, T)$ e si effettuano nelle (2.29) le sostituzioni $\partial_x \rightarrow \partial_x + \varepsilon \partial_X$ e $\partial_t \rightarrow \partial_t \varepsilon^2 \partial_T$ ottenendo

$$\partial_t \rho + \partial_x J + \varepsilon \partial_x J + \varepsilon^2 \partial_t \rho = 0 \quad (2.58a)$$

$$\partial_t J + v^2 \partial_x \rho + \frac{2}{\tau} J + \varepsilon v^2 \partial_x \rho + \varepsilon^2 \partial_t J = 0 \quad (2.58b)$$

In maniera compatta (2.58) possono essere descritte in forma matriciale

$$M a = 0 \quad (2.59)$$

definendo la matrice operatoriale 2×2 M ed il vettore colonna a due componenti a funzione di $(x, t; X, T)$ come

$$M = \underbrace{\begin{pmatrix} \partial_t & \partial_x \\ v^2 \partial_x & \partial_t + \frac{2}{\tau} \end{pmatrix}}_{M^{(0)}} + \varepsilon \underbrace{\begin{pmatrix} 0 & \partial_X \\ v^2 \partial_X & 0 \end{pmatrix}}_{M^{(1)}} + \varepsilon^2 \underbrace{\begin{pmatrix} \partial_T & 0 \\ 0 & \partial_T \end{pmatrix}}_{M^{(2)}} \quad a = \begin{pmatrix} \rho \\ J \end{pmatrix} \quad (2.60a)$$

Come evidenziato nelle definizioni (2.60) l'operatore M può essere espresso in serie di potenze di ε

$$M = M^{(0)} + \varepsilon M^{(1)} + \varepsilon^2 M^{(2)} \quad (2.61)$$

Se analogamente si considera anche per a un'espansione in serie di funzioni a due componenti $a^{(k)}(x, t; X, T)$ nel parametro ε

$$a = a^{(0)} + \varepsilon a^{(1)} + \varepsilon^2 a^{(2)} + O(\varepsilon^3) \quad a^{(k)} = \begin{pmatrix} \rho^{(k)}(x, t; X, T) \\ J^{(k)}(x, t; X, T) \end{pmatrix} \quad (2.62a)$$

Esplicitando in (2.59) la dipendenza dal parametro ε con l'utilizzo (2.61) e (2.62) si ottiene un'espressione in serie di ε la cui validità ai vari ordini si traduce in una gerarchia di equazioni i cui primi tre esemplari sono

$$M^{(0)}a^{(0)} = 0 \quad (2.63a)$$

$$M^{(0)}a^{(1)} = -M^{(1)}a^{(0)} \quad (2.63b)$$

$$M^{(0)}a^{(2)} = -M^{(1)}a^{(1)} - M^{(2)}a^{(0)} \quad (2.63c)$$

$$(2.63d)$$

Risolvendo i tre sistemi (2.63) in termini delle componenti di $a^{(0)}$, $a^{(1)}$, $a^{(2)}$ si ottiene una soluzione per $\rho = \rho^{(0)} + \varepsilon\rho^{(1)} + \varepsilon^2\rho^{(2)}$ e $J = J^{(0)} + \varepsilon J^{(1)} + \varepsilon^2 J^{(2)}$ valida a meno di termini infinitesimi nel parametro perturbativo $O(\varepsilon^3)$.

Notando che l'operatore $M^{(0)}$ presenta solo operatori di derivazione agenti sulle variabili veloci, si può scomporlo in una parte operatoriale M' ed una costante M''

$$M^{(0)} = \underbrace{\begin{pmatrix} \partial_t & \partial_x \\ v^2 \partial_x & \partial_t \end{pmatrix}}_{M'} + \underbrace{\begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \frac{2}{\tau} \end{pmatrix}}_{M''} \quad (2.64a)$$

Con ciò le (2.63) si riscrivono

$$M'a^{(0)} = -M''a^{(0)} \quad (2.65a)$$

$$M'a^{(1)} = -M''a^{(1)} - M^{(1)}a^{(0)} \quad (2.65b)$$

$$M'a^{(2)} = -M''a^{(2)} - M^{(1)}a^{(1)} - M^{(2)}a^{(0)} \quad (2.65c)$$

$$(2.65d)$$

dove i membri di destra agiscono solo sulle variabili veloci. Dalle (2.65) per l'*alternativa di Fredholm* ([21], [44]) si ha che perché $a^{(0)}$, $a^{(1)}$, $a^{(2)}$ presentino la corretta dipendenza dalle variabili veloci debbano essere soddisfatte le *equazioni ausiliarie*

$$M''a^{(0)} = 0 \quad (2.66a)$$

$$M''a^{(1)} = -M^{(1)}a^{(0)} \quad (2.66b)$$

$$M''a^{(2)} = -M^{(1)}a^{(1)} - M^{(2)}a^{(0)} \quad (2.66c)$$

$$(2.66d)$$

L'utilizzo dell'alternativa di Fredholm costituisce un passaggio concettuale chiave in quanto permette di ridurre i gradi di libertà tenendo conto nelle *equazioni ausiliarie* degli effetti di questi sui gradi di libertà residui con la presenza di termini di ordine inferiore nel parametro perturbativo.

È bene notare che se si è interessati all'andamento nelle variabili lente le *equazioni ausiliarie* possono essere direttamente ottenute dalle (2.29) con le sostituzioni modificate $\partial_x \rightarrow \varepsilon\partial_X$ e $\partial_t \rightarrow \partial_t\varepsilon^2\partial_T$.

Esplicitamente la (2.66a) è

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \frac{2}{\tau} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \rho^{(0)} \\ J^{(0)} \end{pmatrix} = 0 \quad (2.67)$$

e da'

$$J^{(0)} = 0 \quad (2.68)$$

La seconda equazione ausiliaria (2.66b)

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \frac{2}{\tau} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \rho^{(1)} \\ J^{(1)} \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} 0 & v\partial_X \\ v^2\partial_X & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \rho^{(0)} \\ J^{(0)} \end{pmatrix} \quad (2.69)$$

con l'impiego della (2.68) fornisce

$$J^{(1)} = -\frac{v^2\tau}{2}\partial_X\rho \quad (2.70)$$

Ed infine la (2.66c)

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \frac{2}{\tau} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \rho^{(2)} \\ J^{(2)} \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} 0 & v\partial_X \\ v^2\partial_X & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \rho^{(1)} \\ J^{(1)} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \partial_T & 0 \\ 0 & \partial_T \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \rho^{(0)} \\ J^{(0)} \end{pmatrix} \quad (2.71)$$

con la sostituzione della (2.68) si riduce a

$$\partial_T\rho^{(0)} = -\partial_X J^{(1)} \quad J^{(2)} = -\frac{v^2\tau}{2}\partial_X\rho^{(0)} \quad (2.72)$$

La prima delle (2.72) e la (2.70) forniscono proprio la descrizione dell'evoluzione del termine d'ordine più basso $\rho^{(0)}$ nelle variabili lente (X, T) in termini di un'equazione di *Fokker-Planck* come indicato dagli andamenti asintotici delle soluzioni esatte (2.32)

$$\partial_T\rho^{(0)}(x, t, ; X, T) = D\partial_X^2\rho^{(0)}(x, t, ; X, T) \quad (2.73)$$

e la corretta espressione del coefficiente di diffusione effettiva

$$D = \frac{v^2\tau}{2}. \quad (2.74)$$

Lo stesso procedimento può essere impiegato sulle equazioni di evoluzione delle densità di right-mover e left-mover R ed L (2.24) ottenendo l'identico risultato di un'equazione di *Fokker-Planck* [53] per l'evoluzione nelle variabili lente della densità complessiva $\rho = R + L$.

2.8 Modello markoviano per la chemiotassi

In questo paragrafo illustrerò la procedura che ha permesso di lavorare analiticamente sugli effetti del meccanismo di confronto temporale con cui è modellizzata la risposta chemiotattica.

Nel primo capitolo ho già evidenziato come l'approccio alla chemiotassi nei termini della teoria dei sistemi lineari, con il filtro della forma considerata, sollevi il problema della markovianità ovvero della dipendenza dello stato attuale del batterio dalla totalità degli stati assunti in precedenza. Ad ogni istante si ha una ripercussione sulla dinamica degli effetti ritardati delle rilevazioni di chemioattraente eseguite a tempi e posizioni precedenti e quindi un'influenza dell'intera storia precedente espressa dal ruolo della variabile di confronto Q

$$Q(t) = \int_{-\infty}^t K(t-s) c(X_s, s) ds \quad (2.75)$$

nella modulazione della frequenza dei tumble ν_t .

L'idea vincente [19] è stata quella di dare una descrizione della funzione di risposta chemiotattica come serie degli elementi di una base di funzioni ricavata a partire dai polinomi di Laguerre [1]

$$K(t) = \lambda e^{-\lambda t} \sum_{k=1} \beta_k (\lambda t)^k \quad (2.76)$$

dove λ gioca da parametro di scala temporale, k è un intero positivo ed i β_k sono parametri reali che definiscono la forma del filtro.

Il vantaggio è che troncando questa serie ad un ordine finito si può descrivere la dinamica di un processo GK con il confronto temporale chemiotattico come un processo markoviano esteso che considera come variabili di stato, oltre a quelle dello spazio fisico già presenti nel modello GK , un insieme di variabili di stato interne che ad ogni istante indicano gli esiti delle rilevazioni di chemioattraente precedenti come se fossero variabili di memoria. Le variabili interne rendono conto in maniera efficace, mimandone la dinamica, delle reazioni biochimiche interne che realizzano la trasduzione del segnale chemiotattico e l'attuazione sul verso di rotazione dei motori flagellari.

Le singole variabili interne $m_k(t)$ esprimono il contributo alla variabile $Q(t)$, che istantaneamente esprime l'esito del confronto temporale, di ciascun termine della serie di

$K(t)$ (2.76) e sono quindi il prodotto di convoluzione di questo con la concentrazione di chemioattraente incontrata lungo la traiettoria negli istanti precedenti

$$m_k(t) = \int_{-\infty}^t e^{-\lambda(t-s)} (\lambda(t-s))^k c(X_s, s) ds \quad (2.77)$$

La variabile di confronto temporale $Q(t)$ diventa quindi in termini delle $m_k(t)$ e delle β_k che ne stabiliscono il peso relativo in base alla forma del filtro chemiotattico

$$Q(t) = \sum_{k=1} \lambda^{k+1} \beta_k m_k \quad (2.78)$$

Dalla definizione (2.77) per derivazione in t si ottengono le equazioni d'evoluzione per le variabili interne

$$\dot{m}_0 = c(X_t, t) - \lambda m_0 \quad k = 0 \quad (2.79a)$$

$$\dot{m}_k = k m_{k-1} - \lambda m_k \quad k \geq 1 \quad (2.79b)$$

dove si evidenzia che per m_k con $k > 1$ l'evoluzione dinamica dipende dal valore della stessa e dalle altre variabili interne di ordine inferiore m_h con $h < k$ ed unicamente l'equazione per m_0 presenta esplicitamente l'accoppiamento con il segnale del chemioattraente $c(X_t, t)$ rilevato lungo la traiettoria X_t . Per ciascuna variabile in assenza di chemioattraente si ha una dinamica libera indipendente dalle altre. In assenza d'accoppiamento le variabili m_k evolvono liberamente e vanno a zero con un tempo caratteristico $1/\lambda$. La presenza di chemioattraente introduce nelle equazioni (2.79) delle forzanti e l'accoppiamento delle variabili: per m_0 (2.79a) la forzante è direttamente il campo chemiotattico lungo la traiettoria $c(X_t, t)$, per le m_k di ordine successivo è invece espressa in termini del momento d'ordine più basso m_{k-1} ma dipende implicitamente dal campo chemiotattico $c(X_t, t)$.

Troncando ad un ordine finito k^* la serie (2.76) si ottiene per $Q(t)$ un'espressione in termini di k^* variabili interne \mathbf{m} e di k^* coefficienti di forma del filtro chemiotattico β_k e la dinamica delle variabili interne è descritta da un sistema di equazioni differenziali ordinarie chiuso.

L'efficacia del troncamento è legata alla possibilità di caratterizzare con sufficiente precisione l'andamento sperimentale della funzione di risposta chemiotattica considerando

solo i primi due contributi β_1 e β_2 , il minimo numero necessario per descrivere una forma bifasica del filtro (con un solo β si può avere solo monofasicità).

Ponendo $k^* = 2$ la caratterizzazione completa della forma del filtro $K(t)$ avviene grazie a tre parametri $(\lambda, \beta_1, \beta_2)$

$$K(t) = \lambda e^{-\lambda t} (\beta_1 \lambda t + \beta_2 \lambda^2 t^2), \quad (2.80)$$

e la variabile di confronto $Q(t)$ è descitta dalle due variabili interne di memoria m_1 ed m_2

$$Q(t) = \lambda^2 \beta_1 m_1 + \lambda^3 \beta_2 m_2 \quad (2.81)$$

La dinamica delle variabili interne m_1 ed m_2 in questo caso è rappresentata da un sistema di tre equazioni differenziali in cui si aggiunge la variabile m_0 che non figura nella (2.80) e nella (2.81) ma consente la chiusura e stabilisce l'accoppiamento con il segnale chemiotattico rilevato $c(X_t, t)$

$$\dot{m}_0(t) = c(X_t, t) - \lambda m_0(t) \quad (2.82a)$$

$$\dot{m}_1(t) = m_0(t) - \lambda m_1(t) \quad (2.82b)$$

$$\dot{m}_2(t) = 2m_1(t) - \lambda m_2(t) \quad (2.82c)$$

Notiamo che per l'espressione (2.80) di $K(t)$ la proprietà che l'integrale della funzione di risposta sia nullo, introdotta al paragrafo 1.6, comporta

$$\int_0^{+\infty} K(t) dt = \beta_1 + 2\beta_2 \quad \beta_1 = -2\beta_2 \quad (2.83)$$

In questo schema le equazioni di tipo Kolmogorov avanzato vanno riscritte, oltreché indicando la deipendenza della frequenza di *tumble* da m_1 ed m_2 secondo Q

$$\nu_t = \nu_t(m_1(t), m_2(t)) = \frac{1}{\tau_r} g(Q) \quad (2.84)$$

dove τ_r è la durata media dei *run* in assenza di chemiotassi 2.1, considerando per delle densità di probabilità R ed L l'ulteriore dipendenza dall'insieme di variabili interne

introdotte $\mathbf{m} = (m_0, m_1, m_2)$

$$R(x(t), t) \rightarrow R(x(t), t, \mathbf{m}(t)) \quad (2.85a)$$

$$L(x(t), t) \rightarrow L(x(t), t, \mathbf{m}(t)) \quad (2.85b)$$

La deduzione delle equazioni continue del processo è analoga a quella svolta per la *master equation* (2.27) alla fine del paragrafo 2.3: per i *right-mover*

$$\begin{aligned} R(x(t+dt), t+dt, m_0(t+dt), m_1(t+dt), m_2(t+dt)) &= R(x(t), t, m_0(t), m_1(t), m_2(t)) + \\ &+ dt \dot{x} \frac{\partial R}{\partial x}(x(t), t+dt, m_0(t+dt), m_1(t+dt), m_2(t+dt)) + \\ &+ dt \dot{m}_0 \frac{\partial R}{\partial m_0}(x(t+dt), t+dt, m_0(t), m_1(t+dt), m_2(t+dt)) + \\ &+ dt \dot{m}_1 \frac{\partial R}{\partial m_1}(x(t+dt), t+dt, m_0(t+dt), m_1(t), m_2(t+dt)) + \\ &+ dt \dot{m}_2 \frac{\partial R}{\partial m_2}(x(t+dt), t+dt, m_0(t+dt), m_1(t+dt), m_2(t)) + \\ &+ dt \frac{\partial R}{\partial t}(x(t+dt), t, m_0(t+dt), m_1(t+dt), m_2(t+dt)) \quad (2.86) \end{aligned}$$

con

$$\frac{\partial R}{\partial t} = -\nu_t R + \nu_t L \quad (2.87)$$

Per i *left-mover* si ha un'analogia espressione ottenibile dalla (2.86) e dalla (2.87) con le sostituzioni $R \rightarrow L$, $L \rightarrow R$ e $v \rightarrow -v$.

Nel limite $dt \rightarrow 0$ le equazioni di evoluzione sono quindi

$$\partial_t R + v \partial_x R + \dot{m}_0 \partial_{m_0} R + \dot{m}_1 \partial_{m_1} R + \dot{m}_2 \partial_{m_2} R = -\nu_t (R - L) \quad (2.88a)$$

$$\partial_t L - v \partial_x L + \dot{m}_0 \partial_{m_0} L + \dot{m}_1 \partial_{m_1} L + \dot{m}_2 \partial_{m_2} L = -\nu_t (L - R) \quad (2.88b)$$

con ν_t dato da (2.84).

Le equazioni (2.88) definiscono a livello del singolo batterio un processo in una dimensione che combina le peculiarità cinematiche del modello *GK* al confronto temporale dei valori di un campo di chemioattraente dato $c(x, t)$ lungo la realizzazione della traiettoria $X_t = x(t)$.

Come già sottolineato ora la densità di probabilità è considerata in uno spazio delle fasi

che include le variabili di memoria \mathbf{m} . Il contributo delle \mathbf{m} nelle (2.88) è duplice: si ha un ulteriore termine di trasporto (a sinistra) che dipende dalle derivate prime nelle variabili di memoria ed il termine di collisione (a destra) presenta una modulazione del tempo di rilassamento τ_r . Nell'approssimazione lineare che verrà utilizzata valida per $Q \ll 1$, quindi per rilevazioni di chemioattraente $c(x, t)$ di debole intensità (basse concentrazioni di chemioattraente $C(x, t)$), è ragionevole considerare $g(Q) \sim 1 - Q$ e la modulazione della frequenza dei tumble viene ad assumere una modulazione lineare nelle \mathbf{m}

$$\nu_t = \nu_t(m_1(t), m_2(t)) \sim \frac{1 - Q}{\tau_r} = \frac{1}{\tau_r} - \frac{1}{\tau_r}(\lambda^2 \beta_1 m_1 - \lambda^3 \beta_2 m_2) \quad (2.89)$$

Per le estensioni che presenterò successivamente e per l'impiego del metodo multiscale risulta comodo avere un'espressione compatta per il termine di trasporto nelle variabili di memoria perciò definiamo l'operatore differenziale lineare \mathcal{M}

$$\mathcal{M} = c(x, t) - \lambda m_0 \partial_{m_0} + (m_0 - \lambda m_1) \partial_{m_1} + (2m_1 - \lambda m_2) \partial_{m_2} \quad (2.90)$$

per cui le (2.88) diventano

$$\partial_t R + v \partial_x R + \mathcal{M}R = -\nu_t(m_1, m_2)(R - L) \quad (2.91a)$$

$$\partial_t L - v \partial_x L + \mathcal{M}L = -\nu_t(m_1, m_2)(L - R) \quad (2.91b)$$

Inoltre si può dare maggior evidenza al ruolo di variabile di stato nello spazio delle fasi della direzione della velocità: sinora, sfruttandone la natura discreta, si sono fornite due distinte distribuzioni di probabilità per left-mover e right-mover e due distinte equazioni di evoluzione. Questa è però una peculiarità del solo caso unidimensionale. Si può dare un'espressione unica per la densità di probabilità per gli individui $P(x, t, \hat{n}, \mathbf{m})$ di essere al tempo t , nella posizione x , con valori delle variabili di memoria \mathbf{m} e direzione di moto \hat{n} che descriva al contempo right-mover $\hat{n} = +1$ e left-mover $\hat{n} = -1$ e sia governata da un'unica equazione.

Ponendo $P(x, t, \hat{n}, \mathbf{m}) = R(x, t, \mathbf{m})\delta(\hat{n} - 1) + L(x, t, \mathbf{m})\delta(\hat{n} + 1)$, le equazioni (2.91) sono sintetizzate da

$$\partial_t P + v \hat{n} \partial_x P + \mathcal{M}P = -\nu_t(m_1, m_2) \left(P - \int_{-\infty}^{+\infty} \delta(\hat{n} + \hat{n}') P(\hat{n}') \right) d\hat{n}' \quad (2.92)$$

dove l'ultimo termine a destra esprime in forma integrale il processo d'iverione della velocità.

Sebbene la (2.92) abbia nel caso presente un ruolo puramente formale vedremo che ha il pregio di avere la stessa struttura che si incontra nel caso multidimensionale.

Combinando le (2.91) si ottengono due equazioni per la distribuzione di probabilità indipendente dalla direzione di moto $\langle P \rangle(x, t, \mathbf{m}) = R + L$ e la densità di corrente di probabilità verso destra indipendente dalla direzione del moto $\langle J \rangle(x, t, \mathbf{m}) = v(R - L)$

$$\partial_t \langle P \rangle + \partial_x \langle J \rangle + \mathcal{M} \langle P \rangle = 0 \quad (2.93a)$$

$$\partial_t \langle J \rangle + v^2 \partial_x \langle P \rangle + \mathcal{M} \langle J \rangle = -2\nu_t(m_1, m_2) \langle J \rangle \quad (2.93b)$$

Definendo l'integrazione sulle variabili interne di memoria come

$$\overline{\dots} = \int \dots d\mathbf{m} = \int \int \int \dots dm_0 dm_1 dm_2 \quad (2.94)$$

ed applicandola alla (2.93a) si ottiene la relazione di conservazione della densità di probabilità di posizione $\overline{\langle P \rangle} = \overline{\langle P \rangle}(x, t)$

$$\partial_t \overline{\langle P \rangle} + \partial_x \overline{\langle J \rangle} = 0 \quad (2.95)$$

dove $\overline{\langle J \rangle} = \overline{\langle J \rangle}(x, t)$ è la densità di corrente di probabilità associata a $\overline{\langle J \rangle}$.

Il modello che ho appena descritto, e a cui mi riferirò come modello chemiotattico minimale 1D, costituisce il primo tentativo che svolto per la descrizione del comportamento chemiotattico dell'*E. coli* ed ha incoraggiato le successive aggiunte e generalizzazioni. Infatti il modello chemiotattico minimale in 1D oltre ad essere trattabile analiticamente con il metodo multiscala ed essere compatibile con in risultati di altri modelli unidimensionali presenti in letteratura [39], [54] e con le simulazioni numeriche, presenta degli elementi che offrono una nuova prospettiva per affrontare il problema della forma del filtro chemiotattico dal punto di vista evolutivo.

2.9 Risultati dell'analisi multiscala nel caso unidimensionale

Vediamo ora come si realizza l'obiettivo di trovare per le equazioni (2.91) (equivalentemente per la (2.92))

$$\partial_t R + v\partial_x R + \mathcal{M}R = -\nu_t(m_1, m_2)(R - L) \quad (2.96a)$$

$$\partial_t L - v\partial_x L + \mathcal{M}L = -\nu_t(m_1, m_2)(L - R) \quad (2.96b)$$

che descrivono il modello minimale $1D$, un comportamento diffusivo della densità di probabilità complessiva di posizione $n(x, t)$ nelle variabili spazio-temporali (x, t) ad una scala molto più grande di quella dei moti dei singoli batteri caratterizzati dalla durata media $\tau_r \sim 1$ s e dalla lunghezza media $v\tau_r \sim 25$ μm dei run.

I passaggi chiave e le assunzioni fatte per poter applicare la tecnica illustrata nel caso del modello *GK 2.7* sono

1. l'approssimazione di risposta debole;
2. la proiezione dell'equazioni (2.96) sul sottospazio delle sole variabili spazio-temporali (x, t) ;
3. la chiusura delle equazioni ottenute al punto precedente considerando i momenti delle variabili di memoria solo fino al prim'ordine.

Per quanto riguarda il primo punto considerare il regime di risposta debole $Q \ll 1$ e la linearità della risposta chemiotattica per cui $g(Q) \sim 1 - Q$ fa sì che la modulazione della frequenza di tumble sia piccola (la scala caratteristica del processo individuale rimane sostanzialmente la stessa che si ha in assenza di chemiotassi) e sia lineare nelle variabili di memoria \mathbf{m}

La proiezione sul sottospazio delle variabili (x, t) esprime il nostro disinteresse alla dipendenza delle soluzioni dai gradi di libertà direzionale \hat{n} ed interni \mathbf{m} e consiste nel sommare la densità di probabilità su tutte le configurazioni possibili per questi. Essendo \hat{n} ed \mathbf{m} indipendenti la proiezione si realizza in due passi. Si elimina dapprima la dipendenza dalla direzione come mostrato nel precedente paragrafo, combinando le

(2.96) in modo che risultino in due equazioni per $\langle P \rangle = R + L$ e $\langle J \rangle = v(R - L)$

$$\partial_t \langle P \rangle + \partial_x \langle J \rangle + \mathcal{M} \langle P \rangle = 0 \quad (2.97a)$$

$$\partial_t \langle J \rangle + v^2 \partial_x \langle P \rangle + \mathcal{M} J = -2\nu_t(m_1, m_2) \langle J \rangle \quad (2.97b)$$

La medesima proiezione operata sulla (2.92) rende più chiaro come questo corrisponda a sommare su tutte le direzioni possibili. Definendo infatti l'integrazione rispetto ad \hat{n} con $\langle \dots \rangle = \int \dots d\hat{n}$ ed applicandola alla (2.92) si ha

$$\partial_t \langle P \rangle + \partial_x \langle v\hat{n}P \rangle + \mathcal{M} \langle P \rangle = 0 \quad (2.98)$$

Dove ritroviamo $\langle P \rangle = R + L$ e riconosciamo nel termine $\langle v\hat{n}P \rangle = v(R - L)$ la densità di corrente $\langle J \rangle$ precedentemente definita, la (2.98) è proprio la (2.97a). L'evoluzione di $\langle J \rangle$ di cui si necessita per la chiusura e che corrisponde alla (2.97b), si ottiene con la stessa procedura d'integrazione della (2.92) previa moltiplicazione per $v\hat{n}$. Per quanto riguarda le variabili interne definendo la media $\overline{\dots} = \int \dots d\mathbf{m} = \int \int \int \dots dm_0 dm_1 dm_2$ ed applicandola alle (2.97) si ricavano

$$\partial_t \langle \overline{P} \rangle + \partial_x \langle J \rangle + \mathcal{M} \langle P \rangle = 0 \quad (2.99a)$$

$$\partial_t \langle \overline{J} \rangle + v^2 \partial_x \langle \overline{P} \rangle + \mathcal{M} \langle \overline{J} \rangle = -\langle \overline{\nu_t(m_1, m_2) J} \rangle \quad (2.99b)$$

Le (2.99) completano l'operazione di proiezione ma la (2.99b) pone il problema della chiusura: ricordando che $\nu_t(m_1, m_2) = 1/\tau_r - 1/\tau_r(\lambda^2\beta_1 m_1 - \lambda^3\beta_2 m_2)$ il secondo membro pone una dipendenza dai momenti del prim'ordine rispetto alle variabili interne $\langle \overline{m_h J} \rangle$ con $h = 1, 2$. Se si trascurano la dipendenza da questi momenti si elimina l'effetto della chemiotassi e va perciò mantenuta e si devono ricavare delle nuove equazioni per questi a partire dalle (2.97). Le equazioni di evoluzione che si ottengono per i momenti del prim'ordine $\overline{m_k \langle P \rangle}$ e $\overline{m_k \langle J \rangle}$ con $k = 0, 1, 2$ manifestano a loro volta un accoppiamento ai momenti del second'ordine in m_k che possono però essere ragionevolmente trascurati (in considerazione della dinamica delle \mathbf{m} (2.82a)) senza banalizzare le predizioni del modello riguardo alla chemiotassi.

Ci si ritrova quindi con un sistema di otto equazioni differenziali alle derivate parziali coinvolgenti le funzioni delle sole variabili spazio-temporali (x, t) $\langle P \rangle$, $\langle J \rangle$, $\overline{m_k \langle J \rangle}$, $\overline{m_k \langle J \rangle}$ con $k = 0, 1, 2$ pronte per essere trattate con il metodo multiscale illustrato al paragrafo 2.7.

Per un resoconto dettagliato sui passaggi della proiezione e dell'analisi multiscale svolta rimando all'appendice B che illustra il caso qui considerato per diffusività rotazionale $D = 0$ e dimensionalità dello spazio $d = 1$ ed persistenza angolare $\omega = -1$ ³ e passo direttamente a discutere i risultati. L'appendice B impiega la descrizione del modello a livello microscopico data dalla (2.92).

Ribadisco che le approssimazioni fatte nell'ambito del modello sono sostanzialmente due: la considerazione di risposta ad un segnale debole e la conseguente linearizzazione della risposta e il trascuramento dei momenti nelle variabili interne di ordine superiore ad uno. Oltre a queste si ha solo l'applicazione del multiscale che estrae l'effettiva dipendenza a scale spazio-temporali grandi rispetto a quelle del cammino aleatorio del singolo individuo.

Nell'appendice A riporto anche un metodo alternativo all'analisi multiscale tecnicamente più elementare che si basa sulla riduzione gaussiana del sistema di equazioni ottenuto.

Il metodo multiscale applicato al modello minimale in una dimensione fornisce una descrizione dell'evoluzione per la densità di probabilità a grandi scale ovvero per la densità di individui a livello di popolazione $n(x, t)$ in termini di una diffusione efficace data dall'equazione di *Fokker-Planck modificata* [53]

$$\partial_t n(x, t) + \partial_x [\chi n(x, t) \partial_x c(x, t)] = D_0 \partial_x^2 \{ [1 + \gamma c(x, t)] n(x, t) \} \quad (2.100)$$

nella quale compaiono tre parametri efficaci: il coefficiente di diffusione effettiva D_0 , il coefficiente chemiotattico χ e γ .

L'analisi svolta fornisce un'espressione di questi parametri macroscopici in termini delle

³La persistenza angolare verrà discussa nel paragrafo 2.10 in quanto ingrediente fondamentale nel caso multidimensionale. Nel caso unidimensionale il suo ruolo risulta implicito nella scelta che ad un evento di arresto del run corrisponde un'inversione ($\omega = -1$). Avremmo potuto stabilire che la direzione dopo l'arresto del run fosse scelta in maniera equiprobabile (in tal caso $\omega = 0$) oppure che la direzione venga comunque mantenuta ad ogni arresto ($\omega = 1$, correlazione completa, comportamento balistico, il coefficiente di diffusione efficace diverge B).

proprietà microscopiche del moto e del meccanismo di risposta chemiotattica

$$D_0 = \frac{\tau_r v^2}{2} \quad (2.101a)$$

$$\gamma = \beta_1 + 2\beta_2 \quad (2.101b)$$

$$\chi = \frac{\left(\frac{\tau_r}{2}\right)^3 \lambda^2 v^2 (\beta_1 + (\beta_1 + 2\beta_2) \lambda \frac{\tau_r}{2})}{\left(1 + \lambda \frac{\tau_r}{2}\right)^3} \quad (2.101c)$$

La (2.100) assomiglia all'equazione di *Keller-Segel-Patlak* (2.6) [36] (equazione di *Fokker-Planck* [53]) considerata nella letteratura precedente ma presenta un termine nuovo proporzionale a γ legato alla caratterizzazione modellistica che ho dato al meccanismo di confronto temporale 1.5.

L'equazione *KSP* è stata oggetto, oltre che di numerosi studi teorici [36], di un'attenta verifica sperimentale [32],[59] che ha stabilito che fornisce un'ottima descrizione dell'espansione di colonie batteriche in un mezzo nutriente.

I termini presenti anche nell'equazione *KSP*, che ha due soli parametri, sono quelli nel membro a sinistra della (2.100) e la pura diffusione proporzionale solo a D_0 e non a γ per il membro di destra.

Come già discusso presentando l'equazione di *KSP* al paragrafo 1.5 il secondo termine a sinistra indica una sensibilità della popolazione alla presenza di gradienti $\partial_x c(x, t)$ di chemioattraente che si traduce in una velocità effettiva v_{eff} di risalita lungo questi pari a $\chi \partial_x c(x, t)$. Il coefficiente di diffusione effettiva invece è lo stesso trovato per il modello *GK* 2.7 e dipende quindi solo dalla struttura in voli a velocità costante v e durata media finita τ_r .

Il nuovo termine trovato proporzionale a γ rappresenta invece una sensibilità al valore puntuale di chemioattraente e fa sì che il coefficiente di diffusione sia $D_0(1 + \gamma c(x, t))$ e dipenda dalla posizione e dal tempo, come accade per l'equazione di *Fokker-Planck* modificata : per γ positivo si ha un aumento della mobilità (incremento del coefficiente di diffusione) in regioni ad alta concentrazione di chemiottraente ed una diminuzione in regioni a basse concentrazioni e viceversa per γ negativo. Questa sensibilità non è stata rilevata negli esperimenti di verifica della validità dell'equazione *KSP*. Daltrapiarte ho illustrato che la funzione di risposta chemiotattica ha integrale nullo e quindi $\gamma = 0$ (2.83).

In considerazione di ciò l'equazione trovata (2.100) si riduce ad un'equazione di *Fokker-Planck* ordinaria con D_0 costante come quella di *KSP*, non introduce una sensibilità alla concentrazione assoluta di chemioattraente ed è in accordo con i dati sperimentali.

Tuttavia l'espressione trovata per γ generico risulta estremamente utile perchè fornisce una rappresentazione chiara delle ricadute sul comportamento chemiotattico della forma della funzione di risposta e dei contributi che possono originare ed ha permesso una discussione di carattere evolutivo delle ragioni che hanno portato all'emersione della forma effettivamente osservata per cui $\gamma = 0$ [19].

2.10 Processo del tipo GK multidimensionale

Nel paragrafo 2.8 ho mostrato che il modello minimale per la chemiotassi in una dimensione è descritto dall'evoluzione della densità di probabilità $P(x, t, \hat{n}, \mathbf{m})$ per il singolo batterio di avere al tempo t , posizione x , valori delle variabili interne \mathbf{m} e direzione di moto \hat{n} , dove \hat{n} indica i right-mover quando vale $+1$ ed i left-mover quando vale -1 , secondo un'equazione stocastica del tipo *Kolmogorov* avanzato della forma

$$\partial_t P + v\hat{n}\partial_x P + \mathcal{M}P = -\nu_t(m_1, m_2) \left(P - \int_{-\infty}^{+\infty} \delta(\hat{n} + \hat{n}') P(\hat{n}') \right) d\hat{n}' \quad (2.102)$$

In assenza di chemiotassi la (2.102) si riduce a

$$\partial_t P + v\hat{n}\partial_x P = -\nu \left(P - \int_{-\infty}^{+\infty} \delta(\hat{n} + \hat{n}') P(\hat{n}') \right) d\hat{n}' \quad (2.103)$$

con ν costante e rappresenta in altra maniera il processo *GK* in una dimensione concentrando in un'unica equazione le (2.24). A sinistra si ha il solito termine di trasporto mentre a destra il termine di collisione è presentato in forma integrale ed indica che ad ogni istante la densità di probabilità in una certa direzione \hat{n} diminuisce secondo una distribuzione esponenziale di media $\tau = 1/\nu$ ed incrementa con la stessa distribuzione ma dipendentemente dalla distribuzione di probabilità in un'altra direzione \hat{n}' . Il contributo negativo è dovuta alla transizione dalla direzione di moto considerata \hat{n} ad una differente e l'incremento alle transizioni da altre direzioni di moto \hat{n}' a quella conside-

rata. La $\delta(\hat{n} - \hat{n}')$ determina proprio la probabilità di transizione da altre direzioni di moto (tutte le possibili) \hat{n}' alla direzione \hat{n} e testimonia che nel caso unidimensionale le direzioni di moto sono due soltanto e le transizioni possibili sono quindi $L \rightarrow R$ e $R \rightarrow L$.

In più d'una dimensione il fenomeno che ci interessa descrivere, e che ho esposto nel paragrafo 2.1, è caratterizzato non tanto da un'inversione ma da un riorientamento con frequenza poissoniana. La modalità di riorientamento ovvero la probabilità di transizione tra direzioni di moto differenti è suggerita dalle osservazioni fenomenologiche.

In uno spazio d -dimensionale con una generica probabilità di transizione $W(\hat{\mathbf{n}}, \hat{\mathbf{n}}')$ tra le direzioni di moto indicate dai versori $\hat{\mathbf{n}}'$ e $\hat{\mathbf{n}}$ (ora, nel caso d -dimensionale, sono il continuo dei punti sulla sfera unitaria $d - 1$ -dimensionale) e con eventi di transizione che occorrono poissonianamente nel tempo, la densità di probabilità $P(\mathbf{x}, t, \hat{\mathbf{n}}, \mathbf{m})$ dove \mathbf{x} è il vettore di posizione d -dimensionale e la direzione evolve secondo

$$\partial_t P(\hat{\mathbf{n}}) + v \hat{\mathbf{n}} \cdot \nabla(P(\hat{\mathbf{n}})) = -\nu \left(P(\hat{\mathbf{n}}) - \int_{S_d} W(\hat{\mathbf{n}}, \hat{\mathbf{n}}') P(\hat{\mathbf{n}}') \right) d\hat{n}' \quad (2.104)$$

dove per alleggerire solo la dipendenza dalla direzione di moto è indicata esplicitamente e l'integrale a secondo membro è effettuato su tutte i possibili valori della direzione $\hat{\mathbf{n}}'$ che, a meno di un insieme di misura nulla, costituisce la sfera in $d - 1$ -dimensioni S_d . A primo membro si ha un termine di trasporto in cui figura il gradiente ∇ in d -dimensioni. L'equazione (2.104) è anch'essa del tipo *Kolmogorov* avanzato e si trova tipicamente nelle teoria cinetica. In base alle evidenze fenomenologiche risulta che la probabilità di transizione della direzione del moto non ha direzioni esterne privilegiate eventualmente dettate dalla presenza di sostanze chemiosensibili ma dipende solo dall'angolo tra la direzione iniziale e finale (markovianità del riorientamento) con simmetria azimutale. In base a questo la dipendenza funzionale che ci interessa è del tipo $W(\hat{\mathbf{n}}, \hat{\mathbf{n}}') = W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}')$. In particolare la proprietà di *persistenza angolare* è espressa considerando

$$W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') = \frac{1}{\Omega_d} (1 + \omega \hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') \quad (2.105)$$

dove $\Omega_d = 2\pi^{\frac{d}{2}}/\Gamma(\frac{d}{2})$ è la superficie della sfera unitaria $d - 1$ -dimensionale ed ω ($|\omega| \ll 1$) il parametro di persistenza angolare che indica la tendenza del batterio a mantenere nel riorientamento la direzione precedente, massima per $\omega = 1$ e minima per $\omega = -1$ (per

cui si ha una probabilità più alta di avere un'inversione completa) e sperimentalmente risulta $\omega \sim 1$.

La (2.105) soddisfa la proprietà di normalizzazione $\int_{S_d} W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') d\hat{\mathbf{n}}' = \int_{S_d} W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') d\hat{\mathbf{n}} = 1$ da cui definendo l'integrazione sulle possibili direzioni come $\langle \dots \rangle = \int_{S_d} \dots d\hat{\mathbf{n}}$ ed applicandola alla (2.104) si ottiene la conservazione della densità di probabilità integrata $\langle P \rangle$ indipendente da $\hat{\mathbf{n}}$

$$\partial_t \langle P \rangle + v \nabla \cdot \langle \hat{\mathbf{n}} P \rangle = 0 \quad (2.106)$$

Il processo stocastico multidimensionale così descritto ha proprietà molto differenti dal processo di *GK* esposto nel paragrafo 2.3 e non consente di scrivere un'equazione dei telegrafisti come fatto nel caso unidimensionale ⁴. Questo fatto sottolinea l'importanza del metodo multiscala che può essere impiegato direttamente sulle equazioni microscopiche senza necessitare che queste siano espresse da un'equazione classica come quella dei telegrafisti nel modello *GK*.

2.11 Effetto del moto browniano rotazionale

A questo punto consideriamo come vada aggiunto l'effetto sui voli del moto browniano rotazionale. Il compito è piuttosto semplice in quanto il fenomeno è stato estesamente studiato [24], [8]. Con tecniche analoghe a quelle impiegate per il trattamento del moto browniano traslazionale si ottiene che per un corpo in uno spazio d -dimensionale su cui sia fissato un versore di orientamento, la densità di probabilità che questo punti nella direzione $\hat{\mathbf{n}}$ evolve secondo un'equazione di *Fokker-Planck*

$$\partial_t P(t, \hat{\mathbf{n}}) = D \nabla_{\hat{\mathbf{n}}}^2 P(t, \hat{\mathbf{n}}) \quad (2.107)$$

dove $\nabla_{\hat{\mathbf{n}}}^2$ è il Laplaciano angolare (Legendriano) in d -dimensioni ed il parametro D detto coefficiente di diffusione rotazionale.

Il coefficiente di diffusione rotazionale D dipende dalla forma del corpo, dalla tempera-

⁴Una vera e propria generalizzazione del modello *GK* a più dimensioni non esiste perchè esso nasce in una dimensione dove il processo d'inversione ha un ruolo privilegiato in quanto è necessariamente l'unico modo di cambiare la direzione del moto. In più dimensioni se si vuole considerare non banalmente la presenza di un continuo di gradi di libertà direzionali occorre rinunciare al semplice meccanismo di inversione.

tura assoluta T e dalla viscosità dinamica η del fluido in cui si trova come

$$D = \frac{kT}{f} \quad (2.108)$$

dove k è la costante di Boltzmann ed f è il coefficiente di trascinamento viscoso che per una sfera di raggio r è

$$f = 8\pi\eta r^3 \quad (2.109)$$

Per l'E. coli le tipiche condizioni sperimentali sono $T = 305 \text{ K}$ ed $\eta \sim 2.7 \cdot 10^{-3} \text{ Kg/m}$ e considerando in prima approssimazione le cellule come sferette di raggio $r \sim 1 \mu\text{m}$ si ha $D \sim 0.062 \text{ rad}^2/\text{s}$.

L'equazione (2.107) per tempi brevi rispetto alla scala fissata dal coefficiente di diffusione rotazionale D può essere risolta per separazione delle variabili ottenendo per l'angolo quadratico medio di rotazione attorno al k -esimo asse dello spazio d -dimensionale $\langle\phi_k^2\rangle$ un andamento diffusivo

$$\langle\phi_k^2\rangle = 2Dt \quad (2.110)$$

dove si vede che la suddetta condizione di breve durata si traduce in $Dt \ll 4\pi^2$ e corrisponde a piccole deviazioni angolari.

L'angolo di deviazione complessiva quadratico medio $\langle\theta^2\rangle$ può essere stimato a meno di correzioni d'ordine superiore come somma delle deviazioni rispetto a ciascun asse (2.110) e risente quindi della dimensionalità dello spazio considerato d ma mantiene un andamento diffusivo

$$\langle\theta^2\rangle = 2dDt \quad (2.111)$$

In $d = 3$ si ha una deviazione media $\sqrt{\langle\theta^2\rangle} = \sqrt{6Dt} \sim 0.6\text{rad}/\sqrt{s} \sqrt{t}$ che per tempi dell'ordine della durata media del run $\tau_r \sim 1 \text{ s}$ ha un valore di circa 35° in ottimo accordo con i dati sperimentali [9].

Nel caso che ci interessa prendiamo la direzione di moto del batterio (lungo l'asse longitudinale della cellula) come il versore che indica la direzione del corpo $\hat{\mathbf{n}}$ e consideriamo la dipendenza della densità di probabilità P anche dalla posizione \mathbf{x} secondo la (2.104). Se vogliamo aggiungere l'effetto del moto browniano rotazionale è sufficiente includere come un ulteriore contributo alla variazione temporale rispetto alla (2.104) quello indicato dal secondo membro della (2.107) ottenendo come equazione che descrive il

processo

$$\partial_t P + v \nabla \cdot (\hat{\mathbf{n}} P) = D \nabla_{\hat{\mathbf{n}}}^2 P - \nu \left(P - \int_{S_d} W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') P(\hat{\mathbf{n}}') d\hat{\mathbf{n}}' \right) \quad (2.112)$$

Il passaggio è legittimato dal fatto che il disturbo browniano agisce indipendentemente dai meccanismi precedentemente considerati: non influenza né la frequenza dei tumble (la cui dinamica è legata solo al tempo) né il termine di trasporto euleriano (che dipende solamente dalla posizione \mathbf{x}). L'effetto si ha solo nella fase di run. Durante il tumble, che per altro si sta considerando di durata trascurabile, ogni effetto di riorientamento è inglobato nella probabilità di transizione W conformemente alle evidenze sperimentali. Occorre ribadire che il moto browniano rotazionale ha un ruolo molto importante nel caratterizzare la strategia di moto dell'E. coli: è l'unico meccanismo con cui intervengono direttamente le proprietà fisiche del mezzo-ambiente e curvando continuamente le traiettorie della fase di volo costituisce un limite alla possibilità di avere una strategia direzionale definita.

2.12 Processo di GK multidimensionale con chemiotassi

Il meccanismo di confronto temporale illustrato nel paragrafo 2.8 si presta ad una facile introduzione nel modello multidimensionale in costruzione per le stesse ragioni che hanno reso agevole l'aggiunta del moto browniano rotazionale: non interessa direttamente la direzione del moto né la posizione ma agisce solo sulle variabili interne in una maniera che, come mostrato, può essere descritta facendo riferimento al solo parametro temporale t .

È possibile quindi scrivere l'equazione stocastica per il processo multidimensionale aggiungendo alla (2.112) il termine di trasporto nelle variabili interne $\mathcal{M}P$ 2.8 a primo membro e modificando la frequenza dei tumble ν inserendo la modulazione ad opera delle variabili interne $\nu \rightarrow \nu_t = g(Q)/\tau_r$

$$\partial_t P + v \nabla \cdot (\hat{\mathbf{n}} P) + \mathcal{M}P = -\frac{g(Q)}{\tau_r} \left(P - \int W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') P(\hat{\mathbf{n}}') d\hat{\mathbf{n}}' \right) \quad (2.113)$$

dove

$$\mathcal{M} = (c(\mathbf{x}, t) - \lambda m_0) \partial_{m_0} + (m_0 - \lambda m_1) \partial_{m_1} + (2m_1 - \lambda m_2) \partial_{m_2} \quad (2.114)$$

e esprime il termine di trasporto delle variabili interne ed ha la stessa forma del caso unidimensionale. Sottolineo che la trattazione fatta al paragrafo 2.8 è tutta basata sul solo parametro temporale t e si adatta quindi direttamente al caso multidimensionale. L'unica differenza implicita è che ora il campo chemiotattico rilevato $c(\mathbf{x}, t)$ ha la posizione definita da un vettore dello spazio d -dimensionale \mathbf{x} ed il segnale chemiotattico rilevato sulla traiettoria del singolo individuo ora d -dimensionale $\mathbf{x} = \mathbf{X}_t$ è $c(\mathbf{X}_t, t)$.

2.13 Risultato dell'analisi multiscala del processo completo in d -dimensioni con durata media del tumble trascurata

A partire dall'equazione di *Kolmogorov* avanzata per la densità di probabilità $P(\mathbf{x}, t, \hat{\mathbf{n}}, \mathbf{m})$ costruita nei paragrafi precedenti

$$\partial_t P + v \nabla \cdot (\hat{\mathbf{n}} P) + \mathcal{M} P = D \nabla_{\hat{\mathbf{n}}}^2 P - \frac{g(Q)}{\tau_r} \left(P - \int W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') P(\hat{\mathbf{n}}') d\hat{\mathbf{n}}' \right) \quad (2.115)$$

ho realizzato un'analisi multiscala generale in d dimensioni allo scopo di ricavare il comportamento diffusivo della densità di probabilità complessiva di posizione $n(\mathbf{x}, t)$, indipendente dalle variabili che definiscono la direzione di moto $\hat{\mathbf{n}}$ e lo stato interno \mathbf{m} , nelle variabili spazio-temporali (\mathbf{x}, t) ad una scala molto più grande di quella dei moti dei singoli batteri caratterizzati dalla durata media dei voli $\tau_r \sim 1$ s e dalla rispettiva lunghezza media $v\tau_r \sim 25 \mu m$.

Rispetto al caso unidimensionale trattato al paragrafo 2.9 l'equazione (2.115) considera

- il moto browniano rotazionale;
- un meccanismo di riorientamento non di banale inversione definito dalla probabilità di transizione con persistenza angolare $W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') = \frac{1}{\Omega_d} (1 + \omega \hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}')$ (2.105)

Inoltre la direzione di moto è ora una variabile continua e non più discreta a due valori. Anche in questo caso per poter applicare il metodo multiscala occorre ricavare dalla (2.115) un sistema di equazioni per variabili definite a partire dalla densità di probabilità P eliminando la dipendenza dalla direzione del moto e dalle variabili interne ovvero con una proiezione sul sottospazio (\mathbf{x}, t) .

Come prima cosa si considera come nel caso unidimensionale il regime di risposta debole $Q \ll 1$ e la linearità della risposta chemiotattica ponendo $g(Q) \sim 1 - Q$ nella (2.115). Inoltre si assume una debole dipendenza dalla variabile direzionale dovuta alle sole armoniche del prim'ordine.

Quindi definendo la media direzionale $\langle \dots \rangle = \int_{S_d} \dots d\hat{\mathbf{n}}$ sulla totalità delle direzioni possibili e la media sulle variabili interne $\overline{\dots} = \int \dots d\mathbf{m}$ ed applicandole in sequenza alla (2.115) si ottiene una prima equazione mediata per l'evoluzione di $\langle \overline{P} \rangle$. Questa presenta una dipendenza dal momento del prim'ordine nella variabile direzionale ovvero la corrente mediata $\langle \overline{J} \rangle$ per la quale si ricava l'equazione d'evoluzione (d -vettoriale) eseguendo le due medie sulla (2.115) moltiplicata per $v\hat{\mathbf{n}}$. L'equazione d'evoluzione per $\langle \overline{J} \rangle$ alla stessa maniera del caso unidimensionale coinvolge momenti del prim'ordine rispetto alle variabili interne. La gestione del problema è la medesima si includono le equazioni d'evoluzione per i momenti del prim'ordine nelle variabili interne trascurando i contributi di quelli del secondo.

Per i passaggi dettagliati di queste operazioni e le relazioni vettoriali sfruttate rimando all'appendice B dove si può trovare anche una traccia completa dell'analisi multiscala del sistema di equazioni differenziali per le densità proiettate e per i momenti di queste. Passiamo a considerare i risultati dell'analisi multiscala.

Troviamo che la densità diprobabilità a grandi scale $n(\mathbf{x}, t)$ (ovvero $\langle \overline{P} \rangle$ per $t \gg \tau_r$ e $x \gg v\tau_r$) soddisfa l'equazione di *Fokker-Planck modificata* [53]

$$\partial_t n(\mathbf{x}, t) + \nabla \cdot [\chi n(\mathbf{x}, t) \nabla c(x, t)] = D_0 \nabla^2 \{ [1 + \gamma c(\mathbf{x}, t)] n(\mathbf{x}, t) \} \quad (2.116)$$

analoga alla (2.100) del caso unidimensionale. Le differenze stanno nella dipendenza dei parametri macroscopici efficaci, il coefficiente di diffusione efficace D_0 , il coefficiente chemiotattico χ e γ , dai parametri microscopici che definiscono il processo individuale, la velocità durante il run v , la durata media dell'intervallo tra due tumble τ_r , il parametro di persistenza angolare ω , il coefficiente di diffusione rotazionale D . In d dimensioni

abbiamo che

$$D_0 = \frac{\tau_r v^2}{d - \omega + Dd(d-1)\tau_r} \quad (2.117)$$

$$\gamma = \frac{(\beta_1 + 2\beta_2)(d - \omega)}{d - \omega + Dd(d-1)\tau_r} \quad (2.118)$$

$$\chi = \frac{d^2(d - \omega)\tau_r^3 \lambda^2 v^2 (\beta_1(d - \omega + Dd(d-1)\tau_r) + (\beta_1 + 2\beta_2)d\tau_r \lambda)}{(d - \omega + Dd(d-1)\tau_r)^2 (d - \omega + d\lambda\tau_r + Dd(d-1)\tau_r)^3} \quad (2.119)$$

$$(2.120)$$

Come già discusso nel caso unidimensionale nel membro di sinistra abbiamo un termine che esprime un drift prodotto dai gradienti di segnale chemiotattico e caratterizzato da una velocità effettiva lungo questi di modulo $v_{\text{eff}} = \chi |\nabla c(\mathbf{x}, t)|$.

Rispetto all'equazione di *Keller-Segel-Patlak* del caso d -dimensionale

$$\partial_t n(\mathbf{x}, t) + \nabla \cdot [\chi n(\mathbf{x}, t) \nabla c(x, t)] = D_0 \nabla^2 \{n(\mathbf{x}, t)\} \quad (2.121)$$

l'equazione effettiva trovata (2.116) presenta un coefficiente di diffusione che dipende dal segnale di concentrazione assoluta $D_0(\mathbf{x}, t) = D_0[1 + \gamma c(\mathbf{x}, t)]$ in maniera proporzionale al parametro γ .

Questa proprietà è stata evidenziata grazie alla completezza della modellizzazione del meccanismo di confronto chemiotattico utilizzata ed alla valutazione dettagliata del suo contributo nelle equazioni microscopiche.

Ricordando che $\int_0^{+\infty} K(t) dt = \beta_1 + 2\beta_2$ riscontriamo anche nel caso d -dimensionale una proporzionalità del nuovo termine dall'integrale del filtro chemiotattico.

2.14 Rilevanza della durata media finita della fase di tumble

Pur avendo ricavato un'equazione che descrive il moto chemiotattico del singolo individuo con una completezza assente sino ad ora, rispetto ai tentativi di modellizzazione precedenti resta ancora un contributo da considerare: la durata dei tumble τ_t , la fase

di rotazione e riorientamento con traslazione trascurabile tra un volo e l'altro, è mediamente considerevolmente più breve di quella del run τ_r ($\tau_t \sim 10\% \tau_r$) ma tuttavia finita e ben caratterizzata dal punto di vista statistico. La durata dei tumble ha infatti una distribuzione esponenziale in cui però, a differenza di quella dei run, la media non dipende τ_t dal segnale chemiotattico $c(\mathbf{x}, t)$.

Nel modello con durata del tumble trascurabile si ha un'interruzione del run che si presenta con probabilità poissoniana dipendente dalle variabili di memoria, un istantaneo riorientamento della cellula e l'inizio di un altro run nella nuova direzione con un intervallo di tempo tra i due run nullo.

Nel modello che mostrerò ora il run si arresta con la stessa distribuzione di probabilità del caso precedente ma questo comporta ora per il batterio un tempo di attesa prima della ripresa del run in una nuova direzione. L'evento di arresto della fase di attesa si presenta con una probabilità poissoniana più alta che per l'arresto del run ed indipendente dalla chemiotassi.

L'interesse nello studio della durata del tumble finito è programmatico: innanzitutto consente di stimare il valore ottimale dei parametri microscopici di natura biologica in una maniera più attenta alla fenomenologia (come mostro) e poi è il primo passo nella direzione di risolvere con maggior dettaglio come avvenga il riorientamento e che ruolo abbiano in esso le forme polimorfiche dei flagelli 1.4 [9].

Nello schema appena esposto l'arresto della fase di run corrisponde alla transizione allo stato di tumble, non di moto, e alla fine del tumble si ha il passaggio inverso alla fase di run. Possiamo quindi descrivere il batterio associandogli una densità di probabilità di essere nella fase di run al tempo t , con posizione \mathbf{x} , direzione di moto $\hat{\mathbf{n}}$ e con variabili interne \mathbf{m} che indicheremo come $P(\mathbf{x}, t, \hat{\mathbf{n}}\mathbf{m})$; ed una densità di probabilità di trovarsi nella fase di tumble al tempo t , con posizione \mathbf{x} , orientamento $\hat{\mathbf{n}}$ e con variabili interne \mathbf{m} che indicheremo come $P_t(\mathbf{x}, t, \hat{\mathbf{n}}\mathbf{m})$. Per orientamento della cellula nel tumble si considera la direzione del suo asse maggiore e si può utilizzare la stessa variabile per la direzione di moto durante il run proprio perchè questo avviene lungo l'asse maggiore della cellula.

Se consideriamo il meccanismo di riorientamento fenomenologicamente, come fatto in precedenza, e ancora il moto browniano come agente solo sulla fase di run, abbiamo che quando il batterio entra nel tumble mantiene per tutta la durata di questo una certa direzione e al momento di intraprendere un nuovo run prende una direzione casuale

secondo la distribuzione di probabilità W precedentemente considerata.

Il processo così schematizzato è descritto da due equazioni accoppiate di tipo Kolmogorov avanzato per le due densità di probabilità P e P_t

$$\partial_t P + v \nabla \cdot (\hat{\mathbf{n}} P) + \mathcal{M} P = D \nabla_{\hat{\mathbf{n}}}^2 P - \frac{g(Q)}{\tau_r} P + \frac{1}{\tau_t} \int W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') P_t(\hat{\mathbf{n}}') d\hat{\mathbf{n}}' \quad (2.122a)$$

$$\partial_t P_t + \mathcal{M} P_t = -\frac{1}{\tau_t} P_t + \frac{g(Q)}{\tau_r} P \quad (2.122b)$$

La (2.122) descrive la fase di run e la (2.122) quella di tumble. Notiamo che il contatto tra le due avviene tramite gli ultimi due termini nei secondi membri di entrambi che costituiscono un operatore di collisione che rappresenta le transizioni $r \rightarrow l$ e $l \rightarrow r$. Il canale $r \rightarrow l$ ha il tempo caratteristico $\tau_r/g(Q)$ dipendente dalle rilevazioni chemiotattiche mentre quello $l \rightarrow r$ ha il tempo caratteristico τ_t costante ed implementa il processo di riorientamento con il termine di convoluzione a secondo membro della (2.122b).

Il termine di trasporto delle variabili di memoria $\mathcal{M} P_t$ nella (2.122b) tiene conto dell'evoluzione delle variabili di memoria anche nella fase di tumble.

2.15 Analisi multiscala del processo completo in d -dimensioni con durata media del tumble finita

Il processo definito dalle equazioni (2.122) presenta due scale temporali microscopiche caratteristiche: la durata media del run τ_r e la durata media del tumble τ_t .

Si può ottenere la dinamica effettiva con il metodo multiscala in due regimi: per tempi lunghi rispetto a τ_t e per distanze inferiori a quelle dei voli $v\tau_r$, oppure per tempi lunghi rispetto a τ_r e distanze grandi rispetto a $v\tau_r$. Quest'analisi completa richiede l'introduzione di due parametri perturbativi che distinguono i due regimi ed oltre alle variabili lente e a quelle veloci andranno considerate delle variabili intermedie significative nel primo di essi con le opportune leggi di scala eventualmente differenti. È uno degli esempi in cui il metodo multiscala non si riduce a lavorare solamente su due scale.

In realtà allo scopo di valutare il regime diffusivo, come fatto per il caso con durata del tumble trascurabile, il regime intermedio non interessa e il metodo multiscala che

ho applicato e che illustrerò nel prossimo paragrafo, considera solamente il regime a tempi lunghi $T \gg \tau_r \gg \tau_t$ e distanze grandi $|\mathbf{X}| \gg v\tau_r$ e quindi, come prima, due scale solamente.

Prima di passare oltre può essere utile fornire un esempio semplice che, come il modello GK, da' una visione diretta del problema asintotico in quanto dotato anch'esso di una descrizione classica per la densità di probabilità di posizione. Si considera il modello di GK in cui oltre agli stati di moto right-mover e left-mover, caratterizzati dalle densità diprobabilità $R(x, t)$ e $L(x, t)$, nei quali si ha lo svolgimento di voli a velocità costante v con durata media $\tau_1 = \nu_1$, è presente uno stato di arresto in cui la particella ha velocità nulla. Lo stato di arresto ha una durata finita con una distribuzione di probabilità esponenziale con media $\tau_2 = 1/\nu_2$. Stabiliamo che la particella concluso un volo passi allo stato di arresto e che al termine della fase di arresto riparta con equiprobabilità verso destra o verso sinistra per un nuovo volo tornando in uno stato di right-mover o left-mover. Definendo la densità di probabilità di essere nello stato di arresto come $T(x, t)$ possiamo costruire le *master equation* del processo

$$\partial_t R + v\partial_x R = -\nu_1 R + \frac{\nu_2}{2} T \quad (2.123a)$$

$$\partial_t L - v\partial_x L = -\nu_1 L + \frac{\nu_2}{2} T \quad (2.123b)$$

$$\partial_t T = -\nu_2 T + \nu_1 R + \nu_1 L \quad (2.123c)$$

Come si vede le (2.123) presentano la stessa forma delle (2.122) se ridotte al caso unidimensionale, eliminando la diffusione rotazionale e la chemiotassi.

Dalle (2.123) per combinazione lineare con passaggi analoghi a quelli impiegati per il modello a due stati $-v$ e $+v$ (modello GK) al paragrafo 2.4 si ottiene un'equazione d'evoluzione per la densità di probabilità complessiva $\rho = R + L + T$

$$\frac{\tau_1^2 \tau_2}{2(\tau_1 + \tau_2)} (\partial_t^3 \rho - v^2 \partial_x^2 \partial_t \rho) + \partial_t \rho + \frac{(3\tau_2 + 2\tau_1)\tau_1}{2(\tau_1 + \tau_2)} \partial_t^2 \rho - \frac{v^2 \tau_1^2}{\tau_1 + \tau_2} \partial_x^2 \rho = 0 \quad (2.124)$$

La (2.124) è un'equazione differenziale alle derivate parziale lineare e del terz'ordine ed è il corrispettivo dell'equazione dei telegrafisti per il modello GK. Ora ci sono termini di tre ordini nella derivazione temporale e la prevalenza dell'uno o dell'altro, a seconda del comportamento limite che si assume per i parametri τ_1 , τ_2 e v , si ha un differente

regime ed una differente equazione efficace derivante dalla soppressione di contributi della (2.124).

Il regime che corrisponde a quello che andremo a studiare con il metodo multiscala per le equazioni (2.122) è quello per cui $\tau_1 \rightarrow 0$, $\tau_2 \ll \tau_1$, $v \rightarrow 0$ cosicchè $v^2\tau_1^2/(\tau_1 + \tau_2)$ sia finito e l'equazione d'evoluzione diffusiva che lo governa, ricavata dalla (2.124), risulta essere

$$\partial_t \rho = D \partial_x^2 \rho \quad (2.125)$$

con il coefficiente di diffusione D dato proprio da

$$D = \frac{v^2 \tau_1^2}{\tau_1 + \tau_2} \quad (2.126)$$

La stessa procedura di analisi multiscala mostrata al paragrafo 2.7 per il modello GK si applica anche a questo nuovo modellino, con l'aggiunta di un'equazione al sistema considerato, e costituisce l'alternativa per la deduzione del regime diffusivo sfruttata nel caso delle equazioni (2.122).

Torniamo a considerare il processo chemiotattico presentato nel paragrafo precedente. Per i passaggi dettagliati dell'analisi multiscala svolta sulle equazioni (2.122) all'apposita appendice C e mi limito qui a discuterne i punti fondamentali, le approssimazioni utilizzate ed i risultati.

Partendo dalle (2.122) in cui si considera il regime di risposta debole con $g(Q) \sim 1 - Q$, si effettua la proiezione delle variabili interne \mathbf{m} e della variabile di orientamento $\hat{\mathbf{n}}$ per le densità di probabilità P e P_t applicando le stesse operazioni di media, descritte al paragrafo 2.13 per il caso con durata del tumble trascurabile, questa volta alle due equazioni (2.122) ed alle stesse moltiplicate per $v\hat{\mathbf{n}}$.

Inoltre si assume una debole dipendenza dalla variabile direzionale dovuta alle sole armoniche del prim'ordine.

Anche in questo caso il sistema di equazioni di evoluzione per le variabili integrate presenta il medesimo problema di chiusura che questa volta coinvolge oltre ai momenti delle variabili interne e della variabile di orientamento rispetto a P anche quelli rispetto a P_t . Questo si traduce nella necessità di un maggior numero di equazioni nelle variabili integrate e nei rispettivi momenti del prim'ordine per avere la chiusura delle equazioni dinamiche a meno di momenti di ordine superiore.

Il sistema così ottenuto si presta ad essere analizzato con il metodo multiscala e in questo modo fornisce un'equazione per la densità di probabilità complessiva $n(\mathbf{x}, t) = \langle \bar{P} \rangle + \langle \bar{P}_t \rangle$ a grandi scale rispetto a quelle microscopiche $|\mathbf{x}| \gg v\tau_r$ e $t \gg \tau_r > \tau_t$ di tipo *Fokker-Planck modificata* [53] della stessa forma ottenuta per il caso con durata del tumble trascurata

$$\partial_t n(\mathbf{x}, t) + \nabla \cdot [\chi n(\mathbf{x}, t) \nabla c(x, t)] = D_0 \nabla^2 \{ [1 + \gamma c(\mathbf{x}, t)] n(\mathbf{x}, t) \} \quad (2.127)$$

con i parametri macroscopici D_0 , χ e γ che ora dipendono anche dalla durata media del tumble τ_t .

È utile esprimere D_0 e γ evidenziando la correzione dovuta al tempo di tumbling finito delle corrispondenti espressioni ottenute per τ_t trascurabile $D_0|_{\tau_t=0}$ (2.101a) e $\gamma|_{\tau_t=0}$ (2.101b)

$$D_0 = D_0|_{\tau_t=0} \frac{1}{1 + \frac{\tau_t}{\tau_r}} \quad (2.128)$$

$$\gamma = \gamma|_{\tau_t=0} \left(1 + \frac{\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r} \frac{\tau_t}{\tau_r}}{\frac{1 - \frac{\omega}{d}}{\tau_r} \frac{\tau_t}{\tau_r}} \right) \quad (2.129)$$

con $\sigma = D(d - 1) + 1/\tau_r$.

Per la sensibilità chemiotattica χ si ha invece un'espressione di minor maneggevolezza

$$\begin{aligned} \chi = & \frac{\frac{1 - \frac{\omega}{d}}{\tau_r} \lambda^2 \tau_r v^2}{d(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})^2 ((\lambda + \sigma)(1 + \lambda\tau_t) - \frac{\omega}{d\tau_r})^3 (\tau_r + \tau_t)} \cdot [\beta_1 ((\lambda + \sigma) \\ & (1 + \lambda\tau_t)^3 + (\frac{\omega}{d\tau_r})(1 + \lambda\tau_t)(-1 + 2\sigma\tau_t + 2\lambda^2\tau_t^2 + \sigma^2\tau_t^2 + \lambda\tau_t(1 + 3\sigma\tau_t)) - (\frac{\omega}{d\tau_r})^2\tau_t(2 + 2\lambda\tau_t + \sigma\tau_t)) + \\ & + 2\beta_2 \lambda((1 + \lambda\tau_t)^3 + (\frac{\omega}{d\tau_r})\tau_t(3 + 2\sigma\tau_t + 3\lambda^2\tau_t^2 + \sigma^2\tau_t^2 + 3\lambda\tau_t(2 + \sigma\tau_t)) + (\frac{\omega}{d\tau_r})^2\tau_t^2)] \end{aligned} \quad (2.130)$$

Svilupando in serie di Taylor di τ_t/τ_r ed arrestandosi al prim'ordine possiamo dar maggior evidenza alle variazioni prodotte da un τ_t finito anche se piccolo

$$D_0 = D_0|_{\tau_t=0} \left(1 - \frac{\tau_t}{\tau_r} \right) \quad (2.131)$$

$$D_0\gamma = D_0\gamma|_{\tau_t=0} \left(1 + \frac{\sigma - \frac{1}{\tau_r} \tau_t}{\frac{1-\frac{\omega}{d}}{\tau_r}} \right) \quad (2.132)$$

$$\gamma = \gamma|_{\tau_t=0} \left(1 + \frac{\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r} \tau_t}{\frac{1-\frac{\omega}{d}}{\tau_r}} \right) \quad (2.133)$$

$$\chi = \chi|_{\tau_t=0} \left(1 + \frac{\tau_t}{\tau_r} \frac{\beta_1 \left(\left(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r} \right) \left(2\frac{\omega}{d} - 1 \right) - \lambda \right) + 2\beta_2 \lambda \left(3\frac{\omega}{d} - 1 - 3\frac{\omega}{d} \frac{\lambda}{\lambda + \sigma - \frac{\omega}{d\tau_r}} \right)}{(\beta_1 + 2\beta_2)\lambda + \beta_1 \left(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r} \right)} \right) \quad (2.134)$$

dove $D_0|_{\tau_t=0}$, $\gamma|_{\tau_t=0}$ e $\chi|_{\tau_t=0}$ sono dati dalle (2.101) e $\sigma = D(d-1) + 1/\tau_r$.

Capitolo 3

Simulazione numerica del processo di moto dell'E. coli

Allo scopo di supportare l'analisi multiscala esposta al capitolo precedente e riportata in [19] ho realizzato un programma di simulazione di tipo Monte Carlo in Fortran 90 per la risoluzione numerica delle equazioni microscopiche di tipo Kolmogorov avanzato relative ai modelli di chemiotassi che ho considerato.

In questo capitolo esporrò come il codice sia stato implementato facendo riferimento ad alcune problematiche riscontrate e presenterò i risultati delle simulazioni effettuate.

In letteratura troviamo già dei tentativi di approccio numerico [39], [16] ma, come sottolineato al paragrafo 2.2 nel discutere i lavori precedenti di trattazione analitica, la novità dell'impostazione del problema presentata in questa tesi, con particolare rilievo per la schematizzazione del meccanismo di confronto temporale con l'utilizzo di variabili interne di memoria, ha consentito una maggiore aderenza alle evidenze fenomenologiche ed una maggiore completezza nella descrizione dei vari contributi al cammino aleatorio individuale.

3.1 Funzionamento del programma

Sono partito con una versione minimale, di prova, che considera il processo unidimensionale con durata del tumble trascurabile e con il meccanismo di confronto temporale

schematizzato con l'impiego di tre variabili interne efficaci m_0 , m_1 , m_2 come illustrato al paragrafo 2.8 nel regime di risposta lineare per cui $g(Q) \sim 1 - Q$.

L'equazione continua per la densità di probabilità $P = P(x, t, \hat{n}, m_0, m_1, m_2)$ che descrive il processo è

$$\partial_t P + v\hat{n}\partial_x P + \mathcal{M}P = -\frac{1 - \lambda^2\beta_1 m_1 - \lambda^3\beta_2 m_2}{\tau_r} \left(P - \int_{-\infty}^{+\infty} \delta(\hat{n} + \hat{n}') P(\hat{n}') \right) d\hat{n}' \quad (3.1)$$

con

$$\mathcal{M} = (c(x, t) - \lambda m_0)\partial_{m_0} + (m_0 - \lambda m_1)\partial_{m_1} + (2m_1 - \lambda m_2)\partial_{m_2} \quad (3.2)$$

e considera

- l'inversione del moto in punti distribuiti poissonianamente sulla retta x su cui avviene il moto con una probabilità dipendente dal valore delle variabili interne secondo Q
- l'evoluzione delle variabili interne m_0 , m_1 , m_2 secondo il sistema

$$\dot{m}_0(t) = c(x, t) - \lambda m_0(t) \quad (3.3a)$$

$$\dot{m}_1(t) = m_0(t) - \lambda m_1(t) \quad (3.3b)$$

$$\dot{m}_2(t) = 2m_1(t) - \lambda m_2(t) \quad (3.3c)$$

dato il campo $c(x, t)$ che rappresenta il segnale chemiotattico rivelato.

I parametri fisici del modello sono v , τ_r , λ , β_1 e β_2 ed il campo $c(x, t)$ e vengono fissati al principio della simulazione. La forma del filtro chemiotattico è definita da λ , β_1 e β_2 come esposto al paragrafo 2.8.

L'implementazione Monte Carlo comporta la discretizzazione nel tempo dell'equazione (3.1) con passo δt e la conseguente discretizzazione spaziale con passo $\delta x = v\delta t$ per cui la posizione x_i di una particella al tempo $t = i\delta t$ è data da

$$x_i = x_{i-1} + v\hat{n}_i\delta t \quad (3.4)$$

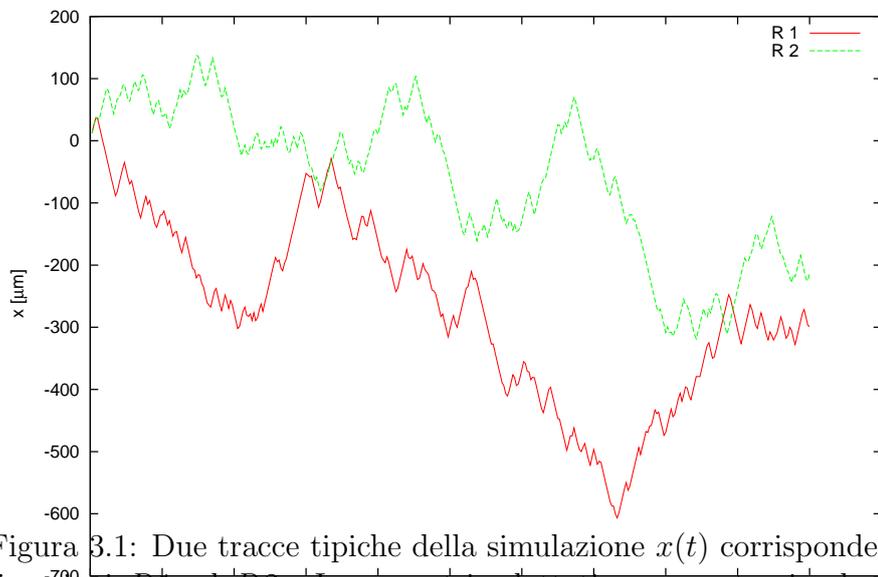


Figura 3.1: Due tracce tipiche della simulazione $x(t)$ corrispondenti a due distinte realizzazioni R_1 ed R_2 . I parametri adottati per questa simulazione sono $\beta_1 = 0.02$, $\beta_2 = -0.01$, $c = 0$ costante, $\tau_r = 1 \text{ s}$, $\lambda = 1 \text{ s}^{-1}$, $v = 25 \text{ } \mu\text{m/s}$, $\delta t = 10^{-3} \text{ s}$ e il numero di realizzazioni considerato è $N = 10^4$.

Ad ogni passo temporale la direzione \hat{n}_i è stabilita rispetto a quella allo step precedente \hat{n}_{i-1} come $\hat{n}_i = \varepsilon \hat{n}_{i-1}$ con ε valutato secondo la distribuzione

$$\varepsilon = \begin{cases} -1 & \text{con probabilità } p = \frac{(1-\lambda^2\beta_1m_{1(i-1)}-\lambda^3\beta_2m_{2(i-1)})\delta t}{\tau_r} \\ 1 & \text{con probabilità } q = 1 - p = \frac{\tau_r - \delta t + (\lambda^2\beta_1m_{1(i-1)} + \lambda^3\beta_2m_{2(i-1)})\delta t}{\tau_r} \end{cases} \quad (3.5)$$

ed il nuovo valore delle variabili interne viene valutato secondo la discretizzazione al prim'ordine (metodo di Eulero /cite) delle

$$m_{0i} = c(x_{i-1}, t)\delta t - \lambda m_{0(i-1)}\delta t \quad (3.6a)$$

$$m_{1i} = m_{0(i-1)}\delta t - \lambda m_{1(i-1)}\delta t \quad (3.6b)$$

$$m_{2i} = 2m_{1(i-1)}\delta t - \lambda m_{2(i-1)}\delta t \quad (3.6c)$$

Questa procedura viene svolta per la singola particella registrando le realizzazioni della

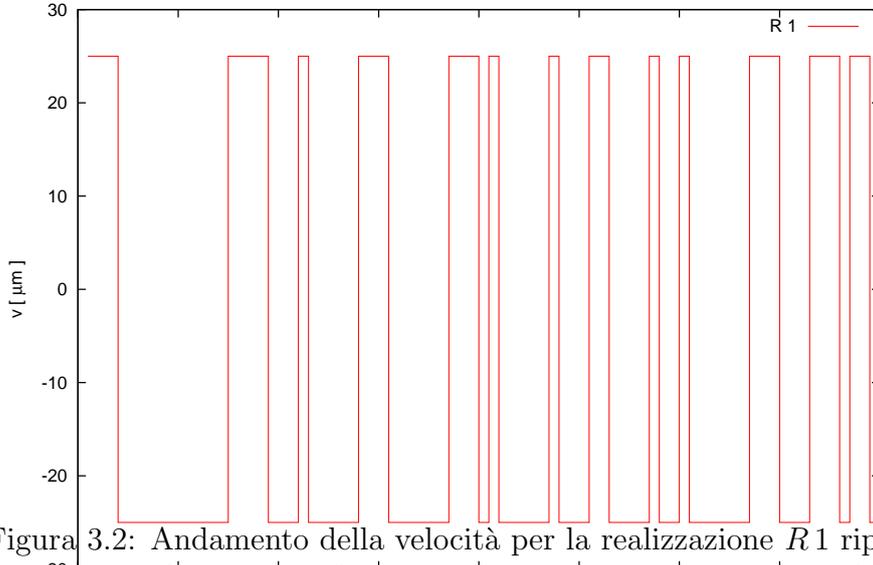


Figura 3.2: Andamento della velocità per la realizzazione $R 1$ riportata in figura 3.1. I parametri utilizzati sono $\beta_1 = 0.02$, $\beta_2 = -0.01$, $c = 0$, $\tau_r = 1$ s, $\lambda = 1$ s⁻¹, $v = 25$ $\mu\text{m/s}$, $\delta t = 10^{-3}$ s e il numero di realizzazioni considerato è $N = 10^4$.

traiettoria date dalle x_i . Per ottenere informazione sui momenti statistici della posizione

x del processo si ripete per N particelle.

All'istante iniziale per ciascuna delle N particelle si fissa un valore arbitrario di m_0 , m_1 , m_2 conformemente alla condizione di risposta debole $|\beta_k m_k| \ll 1$ considerando l'accoppiamento delle (3.3a), si considera una posizione iniziale $x_0 = 0$ e direzione iniziale uniformemente distribuita (equiprobabilità di iniziare il moto verso destra o verso sinistra).

Se indichiamo con x_i^j la posizione al tempo $t = i\delta t$ per la j -esima delle N particelle le

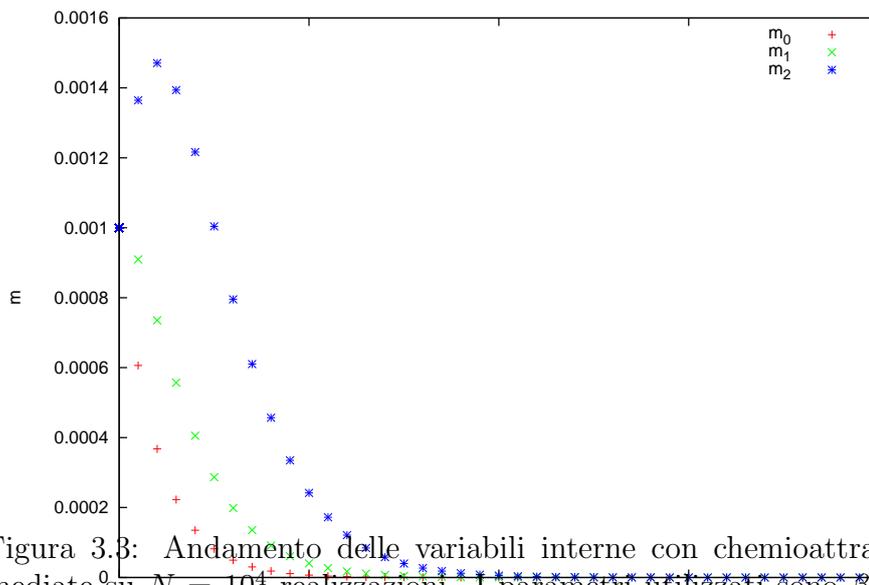


Figura 3.3: Andamento delle variabili interne con chemioattraente assente $c = 0.0$ mediate su $N = 10^4$ realizzazioni. I parametri utilizzati sono $\beta_{20} = 0.02$, $\beta_2 = -0.01$, $c = 0$, $\tau_r = 1$ s, $\lambda = 1$ s $^{-1}$, $v = 25$ μ m/s, $\delta t = 10^{-3}$ s.

informazioni d'interesse sono il valore medio sulle realizzazioni della posizione al tempo t , $\langle x \rangle_i$

$$\langle x \rangle_i = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x_i^j \quad (3.7)$$

e lo spostamento quadratico medio sulle realizzazioni $\langle (x - x_0)^2 \rangle_i = \langle x^2 \rangle_i$ al tempo t

$$\langle x^2 \rangle_i = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (x_i^j)^2 \quad (3.8)$$

Nel regime diffusivo lo spostamento quadratico medio scala linearmente con il tempo t e in una dimensione si ha

$$\langle (x - x_0)^2 \rangle = 2Dt \quad (3.9)$$

La correttezza delle previsioni analitiche del capitolo precedente per i coefficienti di diffusione effettiva D_0 può essere quindi stabilita valutando la bontà dell'andamento lineare e la relativa pendenza dello spostamento quadratico medio $\langle x^2 \rangle$ a scale grandi rispetto a quelle microscopiche della lunghezza media del run e della sua durata.

Si può notare che la markovianità ottenuta considerando un numero finito di variabili interne efficaci è cruciale ai fini dell'implementazione numerica.

3.2 Generalizzazione del programma al caso multi-dimensionale con durata del tumble trascurabile

La versione definitiva del programma può essere utilizzata per il moto in una, due e tre dimensioni.

Le aggiunte concettualmente più corpose riguardano l'implementazione del riorientamento secondo la probabilità di transizione $W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}')$ (paragrafo 2.10) e il moto browniano rotazionale (paragrafo 2.11).

Per la singola realizzazione il trattamento è in sostanza il medesimo di quello illustrato al paragrafo precedente. Si inizializzano le variabili interne m_0, m_1, m_2 secondo la condizione di risposta debole, si pone la posizione iniziale nell'origine e si sceglie una direzione iniziale per il moto in maniera uniformemente uniformemente. Ad ogni passo temporale $t = i\delta t$ la nuova posizione \mathbf{x}_i è stabilita in termini della posizione \mathbf{x}_{i-1} e della direzione di moto corrente $\hat{\mathbf{n}}_i$ come

$$\mathbf{x}_i = \mathbf{x}_{i-1} + v\hat{\mathbf{n}}_i\delta t \quad (3.10)$$

Ad ogni passo temporale si ha una modifica della direzione di moto $\hat{\mathbf{n}}_i$ rispetto a quella

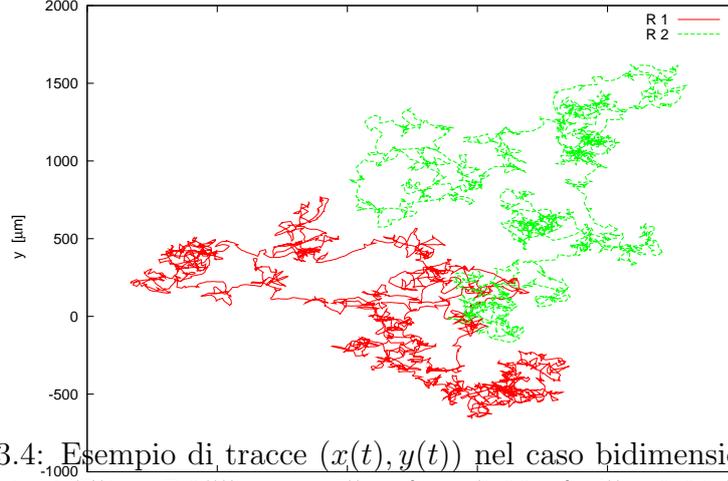


Figura 3.4: Esempio di tracce $(x(t), y(t))$ nel caso bidimensionale. Sono riportate due realizzazioni $R1$ e $R2$ ottenute con $\beta_1 = 0.02$, $\beta_2 = -0.01$, Concentrazione di segnale chemiotattico costante $c = 0$, $\tau_r = 1$ s, $\lambda = 1$ s $^{-1}$, $v = 25$ $\mu\text{m/s}$, $\delta t = 10^{-3}$ s, $N = 10^4$.

precedente $\hat{\mathbf{n}}_{i-1}$ a seconda della realizzazione della variabile ε distribuita come

$$\varepsilon = \begin{cases} -1 & \text{con probabilità } p = \frac{(1 - \lambda^2 \beta_1 m_1(i-1) - \lambda^3 \beta_2 m_2(i-1)) \delta t}{\tau_r} \\ 1 & \text{con probabilità } q = 1 - p = \frac{\tau_r - \delta t + (\lambda^2 \beta_1 m_1(i-1) + \lambda^3 \beta_2 m_2(i-1)) \delta t}{\tau_r} \end{cases} \quad (3.11)$$

Se $\varepsilon = 1$ si ha un tumble e la nuova direzione è determinata rispetto alla vecchia secondo la probabilità di transizione. Se si considera l'assenza di persistenza angolare $\omega = 0$ questo corrisponde ad una probabilità uniforme secondo cui estrarre l'angolo di rotazione ϕ_W $\cos(\phi_W) = \hat{\mathbf{n}}_{i-1} \cdot \hat{\mathbf{n}}_i$.

Se $\varepsilon = -1$ non si ha tumble nell'intervallo δt e si considera il riorientamento dovuto al moto browniano rotazionale per cui si estrae un angolo di rotazione $\cos(\phi_B) = \hat{\mathbf{n}}_{i-1} \cdot \hat{\mathbf{n}}_i$ gaussianamente distribuito attorno a zero e con varianza $\sigma = \sqrt{2D\delta t}$ dove D è il coefficiente di diffusione rotazionale.

L'evoluzione delle variabili interne segue pari pari lo schema valido nel caso unidimensionale.

Anche in d -dimensioni si considerano N particelle tutte nell'origine per $t = 0$ e si valuta

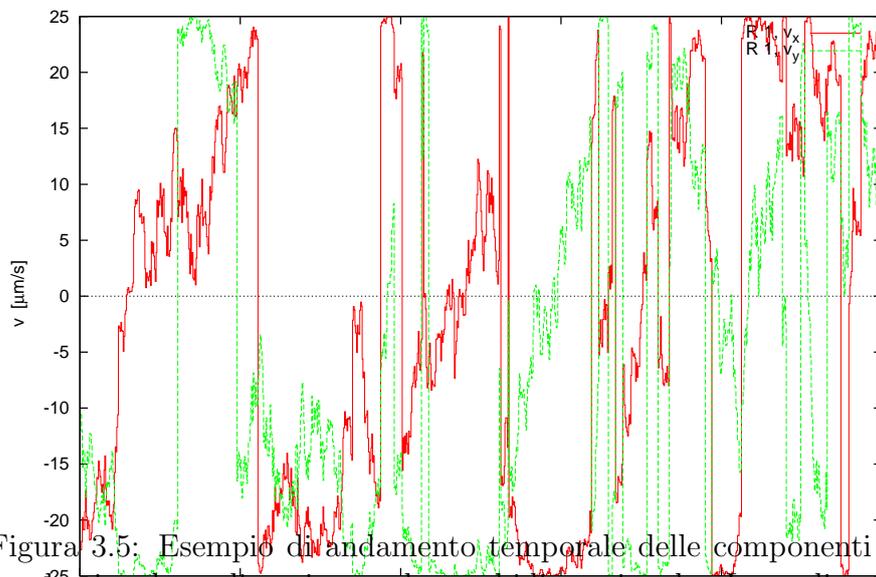


Figura 3.5: Esempio di andamento temporale delle componenti della velocità v_x e v_y per la singola realizzazione nel caso bidimensionale. La realizzazione corrisponde alla traccia $R1$ di figura 3.4. I parametri utilizzati sono $\beta_1 = 0.02$, $\beta_2 = -0.01$, $c = 0$, $\tau_r = 1 \text{ s}$, $\lambda = 1 \text{ s}^{-1}$, $v = 25 \text{ } \mu\text{m/s}$.

la posizione media di queste al tempo $t = i\delta t$

$$\langle \mathbf{x} \rangle_i = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \mathbf{x}_i^j \quad (3.12)$$

e lo spostamento quadratico medio al tempo $t = i\delta t$

$$\langle \mathbf{x}^2 \rangle_i = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (\mathbf{x}_i^j)^2 \quad (3.13)$$

dove \mathbf{x}_i^j è la posizione della j -esima particella al tempo $t = i\delta t$.

In d -dimensioni nel regime diffusivo lo spostamento quadratico medio (con x_0 nell'origine) scala linearmente con il tempo t come

$$\langle x^2 \rangle = 2dDt \quad (3.14)$$

e quindi si può valutare se effettivamente si presenti a grandi scale nel processo da noi considerato e se i coefficienti di diffusione siano proprio quello ottenuti con il metodo multiscala verificando la bontà dell'andamento lineare per $t \gg \tau_r$ e il valore della pendenza per i parametri scelti.

3.3 Risultati numerici per i coefficienti di diffusione

3.3.1 Caso unidimensionale

Ho effettuato le simulazioni nel caso unidimensionale allo scopo di verificare le proprietà analitiche illustrate al paragrafo 2.13 considerando particolari profili di chemioattraente $c(x, t)$.

Ho considerato da prima il caso in cui la concentrazione di chemioattraente è uniforme e costante $c(x, t) = c^*$ e l'equazione di diffusione effettiva (2.121) si riduce a

$$\partial_t n(x, t) = D_0(1 + \gamma c^*) \partial_x^2 n(x, t) \quad (3.15)$$

con

$$\gamma = \beta_1 + 2\beta_2 \quad (3.16)$$

$$D_0 = \frac{\tau_r v^2}{1 - \omega} \quad (3.17)$$

Nelle simulazioni effettuate ho considerato valori differenti per il coefficiente di persistenza direzionale ω ($\omega = -1$ come considerato al paragrafo 2.12, $\omega = 0$, $\omega = 1/2$), per velocità di run v , per la durata media del run τ_r e per la forma del filtro chemiotattico ($\gamma = 0$, $\gamma = \beta_1$ positivo, $\gamma = \beta_1$ negativo).

In ciascun caso ho ricavato l'andamento temporale dello spostamento mediato sulle

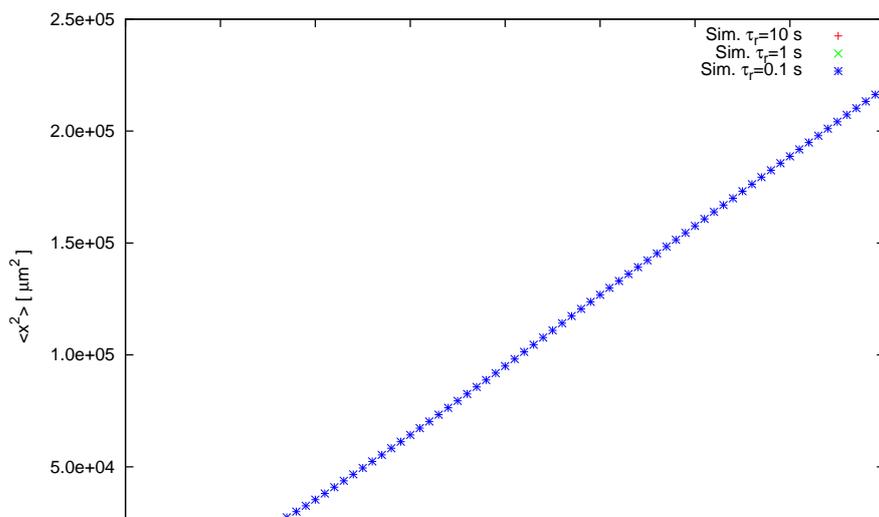


Figura 3.6: Confronto tra l'andamento $\langle x^2 \rangle$ con $N = 10^4$, $c^* = 10.0 \mu m^{-1}$, $\lambda = 1 s^{-1}$, $\beta_1 = 0.02$, $\beta_2 = -0.01$ per tre differenti valori della durata media dei run. Si nota chiaramente come questo parametro definisca la grande scala in cui si ha un andamento diffusivo.

realizzazioni $\langle x \rangle$ (drift) e lo spostamento quadratico mediato sulle realizzazioni $\langle x^2 \rangle = 0$. In accordo con la (3.15) ho trovato:

- un drift nullo a meno di fluttuazioni inferiori al 3% della lunghezza caratteristica del run $v\tau_r$ per $N = 5000$ realizzazioni;
- un andamento lineare per $\langle x^2 \rangle$ per tempi $t > 10\tau_r$ la cui pendenza si accorda con quella prevista $D_0(1 + \gamma c^*)$ con uno scarto inferiore al 1% per le varie scelte dei parametri ω , v , τ_r , β_1 e β_2 .

In particolare per $\gamma = 0$ risulta una conferma dell'indipendenza del comportamento chemiotattico modellizzato dalla concentrazione assoluta: ai fini chemiotattici il batterio non distingue l'assenza di chemioattraente da una sua distribuzione uniforme.

Come seconda serie di simulazioni ho preso in considerazione un gradiente di che-

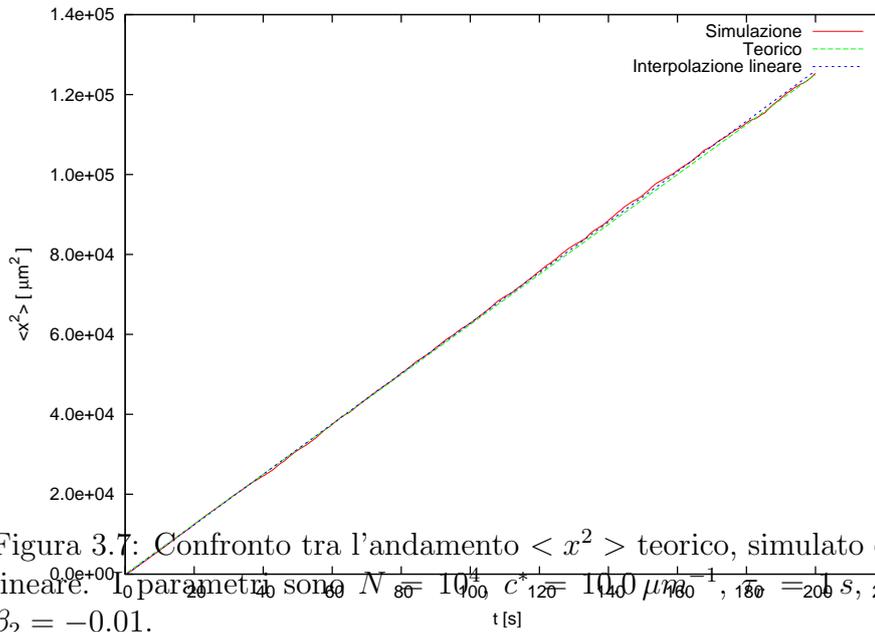


Figura 3.7: Confronto tra l'andamento $\langle x^2 \rangle$ teorico, simulato e la sua interpolazione lineare. I parametri sono $N = 10^4$, $c^* = 10 \mu\text{M}$, $\omega = 1 \text{ s}^{-1}$, $\beta_1 = 0.02$, $\beta_2 = -0.01$.

chemioattraente uniforme e costante $c(x, t) = c_0 + c_1 x$. In questo caso per la (2.121) si ha

$$\partial_t n(x, t) = (2D_0\gamma - \chi)c_1 \partial_x n(x, t) + D_0(1 + \gamma c_0 + \gamma c_1 x) \partial_x^2 n(x, t) \quad (3.18)$$

sempre con

$$D_0 = \frac{\tau_r v^2}{1 - \omega} \quad (3.19)$$

$$\gamma = \beta_1 + 2\beta_2 \quad (3.20)$$

$$\chi = \frac{\tau_r^3 \lambda^2 v^2 (\beta_1 (1 - \omega) + (\beta_1 + 2\beta_2) \tau_r \lambda)}{(1 - \omega)(1 - \omega + \lambda \tau_r)^3} \quad (3.21)$$

Nello scegliere c_0 , c_1 ho tenuto conto che in base a β_1 , β_2 e λ debba essere soddisfatta la condizione di risposta debole per cui $(\beta_1 + 2\beta_2)c(x, t) \ll 1$ e ho considerato come da questa ne derivi un vincolo per la durata massima delle simulazioni. Per tempi troppo lunghi le particelle sperimentano valori di c che non soddisfano più la condizione di risposta debole per cui l'algoritmo diventa inefficiente nel riprodurre gli eventi d'inversione e si ha la descrizione di un moto balistico.

Ho appurato un ottimo accordo con le previsioni per gli andamenti di $\langle x \rangle$ e di $\langle x^2 \rangle$ e per la dipendenza dei parametri macroscopici D_0 , γ e χ dai parametri microscopici τ_r , v , β_1 , β_2 e λ .

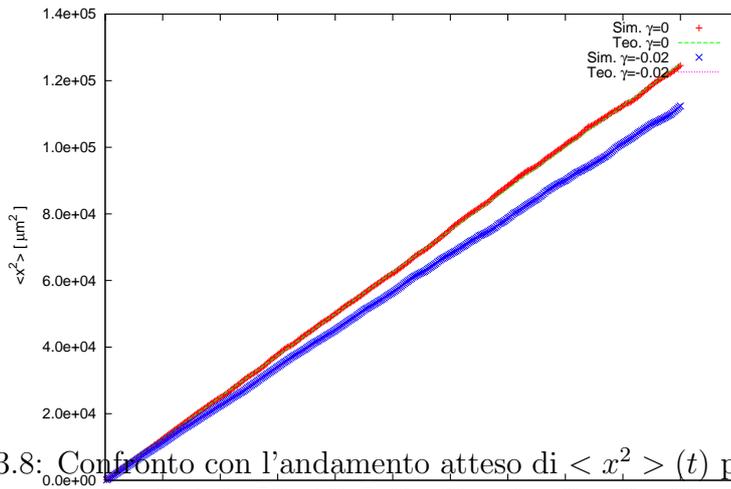


Figura 3.8: Confronto con l'andamento atteso di $\langle x^2 \rangle (t)$ per due casi: con γ nullo e $\gamma = \beta_1 = -0.02$ negativo. Le simulazioni sono state eseguite con $N = 10^4$ realizzazioni e parametri $\tau_r = 12$, $\lambda = 1 \text{ s}^{-1}$, $v = 25 \mu\text{m}/\text{s}$, $\omega = -1$, $c_0 = 5.0$, $c_1 = 0.01$.

Conclusioni

Riepiloghiamo i risultati ottenuti. Per quanto riguarda la trattazione analitica del problema ho ricavato le equazioni di Kolmogorov avanzate (2.115) che descrivono il cammino aleatorio dell'*Escherichia coli* nel caso d dimensionale con tempo di tumbling trascurabile, considerando la diffusione rotazionale nella fase di run ed un riorientamento della cellula nella fase di tumble dato da una probabilità di transizione armonica del prim'ordine ed in cui compare un parametro che esprime la persistenza angolare.

Le equazioni microscopiche di tipo Kolmogorov avanzato sono state studiate con il metodo multiscala ottenendo una descrizione in termini di un'equazione di diffusione per la densità di individui a livello di popolazione, per scale grandi rispetto a quelle del moto aleatorio individuale.

L'equazione di diffusione trovata (2.116) assomiglia a quella di Keller-Segel-Patlak ma presenta rispetto a questa un termine aggiuntivo che consente di considerare un filtro chemiotattico (e quindi un comportamento chemiotattico) più generale di quello solitamente osservato e caratterizzato da un integrale nullo. Batteri con filtri chemiotattici ad integrale non nullo sono resi disponibili dalle tecniche di ingegneria genetica.

La maggior generalità dell'equazione di diffusione trovata ne consente un'applicazione allo studio del meccanismo di selezione evolutiva del filtro ottimale e delle ragioni che definiscono questo criterio di ottimo. Questa analisi evolutiva è presentata in [19] e mostra che la predominanza del filtro ad integrale nullo si deve al fatto che questo massimizzi la minima quantità di chemioattraente che un batterio può raccogliere lungo il suo cammino aleatorio nel più generico campo di segnale chemiotattico dipendente dalla posizione e dal tempo.

I coefficienti di diffusione (2.117) che ho ricavato sono in accordo con quelle di Celani e Vergassola [19] e con le espressioni parziali (che non tengono conto al contempo di tutte le proprietà del cammino aleatorio da me considerate) date da Lovely e Dahlquist [40],

da Schnitzer [54] e da Othmer, Dunbar e Alt [48].

I risultati trovati in questo caso sono stati confermati dalle simulazioni che ho svolto con il programma Monte Carlo descritto. Queste hanno evidenziato un accordo con la soluzione a grandi scale per un rapporto del parametro di separazione di scala $\varepsilon = x/v\tau_r \sim 4$ dell'ordine del 4%.

Anche per il caso con tumbling finito si sono ricavate le equazioni di tipo Kolmogorov (2.122) che descrivono il cammino aleatorio dell'*Escherichia coli* considerato come un sistema che ha due stati di moto, uno a velocità uniforme ed uno di quiete, e si sono trattate con il metodo multiscala che questa volta ha richiesto un maggiore impegno e l'impiego di un programma di calcolo simbolico. Il risultato è stato che a grandi scale la densità di probabilità di individui evolve secondo un'equazione di diffusione efficace (2.127) somigliante all'equazione di Keller-Segel-Patlak ma con un termine aggiuntivo. La forma dell'equazione è in accordo con quella trovata da Celani e Vergassola [19] ma la dipendenza di due dei tre coefficienti (2.128), γ e χ , dai parametri del cammino aleatorio individuale da me trovata è differente.

Il codice numerico per effettuare simulazioni Monte Carlo considerando il tempo di tumble finito sarà messo appunto nell'immediato futuro e costituisce una degli aspetti la cui indagine è motivata dal presente lavoro di tesi. Questa attività futura consentirebbe di discriminare se tra le due espressioni ce ne sia una corretta e costituisce uno dei miei prossimi obiettivi ed il primo passo nel proseguimento e nello sviluppo della mia ricerca sulla chemiotassi.

Appendice A

Riduzione gaussiana nel caso unidimensionale con durata del tumble trascurabile

Vediamo in dettaglio come può essere ottenuto il limite diffusivo dell'equazione (2.92) del caso unidimensionale con tempo di tumble trascurabile con un metodo alternativo all'analisi multiscala.

Abbiamo un processo stocastico unidimensionale lungo l'asse x , orientato da sinistra a destra, descritto dalla densità di probabilità $P = P(x, t, \hat{n}, m_0, m_1, m_2)$ dipendente dalla posizione x , dal tempo t , da una variabile di direzione \hat{n} , discreta, a due valori, che indica il verso di moto lungo x e vale $+1$ per moto nel verso positivo (verso destra: right-mover) -1 per moto nel verso negativo (verso sinistra: left-mover), e da tre variabili interne m_0, m_1 e m_2 .

L'evoluzione della densità di probabilità è data dall'equazione

$$\partial_t P + v\hat{n}\partial_x P + \mathcal{M}P = -\nu_t(m_1, m_2) \left(P - \int_{-\infty}^{+\infty} \delta(\hat{n} + \hat{n}') P(\hat{n}') \right) d\hat{n}' \quad (\text{A.1})$$

con

$$\mathcal{M} = (c(x, t) - \lambda m_0)\partial_{m_0} + (m_0 - \lambda m_1)\partial_{m_1} + (2m_1 - \lambda m_2)\partial_{m_2} \quad (\text{A.2})$$

e

$$\nu_t(m_1(t), m_2(t)) = \frac{g(Q(m_1, m_2))}{\tau_r} Q(m_1, m_2) = \beta_1 \lambda^2 m_1 + \beta_2 \lambda^3 m_2 \quad (\text{A.3})$$

in cui v , λ , τ_r sono parametri reali positivi, β_1 , β_2 sono parametri reali, $g(Q)$ è la funzione trattata al paragrafo 1.6 e $c(x, t)$ è un campo esterno dato, corrispondente al segnale chemiotattico rilevato al punto x al tempo t .

La dipendenza dalla direzione del moto può essere evidenziata come

$$P(x, t, \hat{n}, \mathbf{m}) = R(x, t, \mathbf{m})\delta(\hat{n} - 1) + L(x, t, \mathbf{m})\delta(\hat{n} + 1) \quad (\text{A.4})$$

dove risulta la rilevanza nella descrizione del processo di due distinte distribuzioni $R = R(x, t, m_0, m_1, m_2)$ ed $L = L(x, t, m_0, m_1, m_2)$ non dipendenti da \hat{n} che descrivono rispettivamente right-mover e left-mover. Sostituendo la (A.4) nella (A.1) si ottengono due equazioni a questa equivalenti che descrivono l'evoluzione e l'accoppiamento di R ed L

$$\partial_t R + v\partial_x R + \mathcal{M}R = -\nu_t(m_1, m_2)(R - L) \quad (\text{A.5a})$$

$$\partial_t L - v\partial_x L + \mathcal{M}L = -\nu_t(m_1, m_2)(L - R) \quad (\text{A.5b})$$

Introducendo le distribuzioni $\rho = R + L$ e $J = v(R - L)$ ricaviamo, sommando (A.5a) a (A.5b) e sottraendo (A.5b) a (A.5a) e moltiplicando per v , rispettivamente

$$\partial_t \rho + \partial_x J + \mathcal{M}\rho = 0 \quad (\text{A.6a})$$

$$\partial_t J - v^2 \partial_x \rho + \mathcal{M}J = -2\nu_t(m_1, m_2)J \quad (\text{A.6b})$$

Definendo l'operazione d'integrazione rispetto alle variabili interne \mathbf{m} come $\overline{\cdots} = \int \cdots d\mathbf{m}$ ed applicandola alle (A.6) sfruttando si ottengono le seguenti equazioni per le densità integrate $\bar{\rho}$ e \bar{J}

$$\partial_t \bar{\rho} + \partial_x \bar{J} = 0 \quad (\text{A.7a})$$

$$\partial_t \bar{J} - v^2 \partial_x \bar{\rho} = -2\nu_t(m_1, m_2)\bar{J} \quad (\text{A.7b})$$

Osserviamo che la (A.7) pone un problema di chiusura legato al termine non lineare $\overline{\nu_t(m_1, m_2)J}$ e alla dipendenza di questo da $g(Q)$.

Si può procedere considerando il regime lineare di risposta debole

$$|\beta_1\lambda^2m_1 + \beta_2\lambda^3m_2| \sim |\beta c(x, t)| \ll 1 \quad (\text{A.8})$$

per cui

$$\nu_t(m_1, m_2) \sim \frac{1-Q}{\tau_r} = \frac{1}{\tau_r}(1 - \beta_1\lambda^2m_1 - \beta_2\lambda^3m_2) \quad (\text{A.9})$$

Definendo $\sigma = 2/\tau_r$ e considerando la linearizzazione (A.9) le (A.7) diventano

$$\partial_t \bar{\rho} + \partial_x \bar{J} = 0 \quad (\text{A.10a})$$

$$\partial_t \bar{J} - v^2 \partial_x \bar{\rho} = -\overline{(\sigma - \sigma\lambda^2\beta_1m_1 - \sigma\lambda^3\beta_2m_2)J} \quad (\text{A.10b})$$

Per avere la chiusura occorre trovare le 6 equazioni di evoluzione per $\overline{m_k \rho}$ e $\overline{m_k J}$ con $k = 0, 1, 2$. Queste si ottengono moltiplicando le (A.6) per m_k , effettuando l'integrazione $\langle \dots \rangle$ e sfruttando le relazioni

$$m_0 \mathcal{M} - \mathcal{M} m_0 = -c(x, t) + \lambda m_0 \quad (\text{A.11a})$$

$$m_1 \mathcal{M} - \mathcal{M} m_1 = -m_0 + \lambda m_1 \quad (\text{A.11b})$$

$$m_2 \mathcal{M} - \mathcal{M} m_2 = -2m_1 + \lambda m_2 \quad (\text{A.11c})$$

Le equazioni d'evoluzione ottenute per $\langle m_k J \rangle$ pongono un nuovo problema di chiusura presentando un accoppiamento con i momenti del second'ordine $\langle m_i m_j J \rangle$ con $i, j = 0, 1, 2$. Ora però si può trascurare il piccolo contributo di questi avendo già incluso la trattazione chemiotattica con la considerazione dei momenti del prim'ordine.

La gerarchia di equazioni che si ottiene troncando al prim'ordine la presenza di momenti delle variabili interne \mathbf{m} coinvolge $\bar{\rho}$, \bar{J} ed i corrispondenti momenti $\overline{m_k \rho}$ e $\overline{m_k J}$ ed è

$$\partial_t \bar{\rho} + \partial_x \bar{J} = 0 \quad (\text{A.12a})$$

$$\partial_t \bar{J} + v^2 \partial_x \bar{\rho} + \overline{(\sigma - \sigma \lambda^2 \beta_1 m_1 - \sigma \lambda^3 \beta_2 m_2) J} = 0 \quad (\text{A.12b})$$

$$\partial_t \overline{m_0 \rho} + \partial_x \overline{m_0 J} - c \bar{\rho} + \lambda \overline{m_0 \rho} = 0 \quad (\text{A.12c})$$

$$\partial_t \overline{m_0 J} + v^2 \partial_x \overline{m_0 \rho} - c \bar{J} + \lambda \overline{m_0 J} + \sigma \overline{m_0 J} = 0 \quad (\text{A.12d})$$

$$\partial_t \overline{m_1 \rho} + \partial_x \overline{m_1 J} - \overline{m_0 \rho} + \lambda \overline{m_1 \rho} = 0 \quad (\text{A.12e})$$

$$\partial_t \overline{m_1 J} + v^2 \partial_x \overline{m_1 \rho} - \overline{m_0 J} + \lambda \overline{m_1 J} + \sigma \overline{m_1 J} = 0 \quad (\text{A.12f})$$

$$\partial_t \overline{m_2 \rho} + \partial_x \overline{m_2 J} - 2 \overline{m_1 \rho} + \lambda \overline{m_2 \rho} = 0 \quad (\text{A.12g})$$

$$\partial_t \overline{m_2 J} + v^2 \partial_x \overline{m_2 \rho} - 2 \overline{m_1 J} + \lambda \overline{m_2 J} + \sigma \overline{m_2 J} = 0 \quad (\text{A.12h})$$

In forma matriciale abbiamo quindi il sistema

$$\begin{pmatrix} \partial_t & \partial_x & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mathcal{D}_x & \mathcal{D}_1 & 0 & 0 & 0 & \mathcal{A} & 0 & \mathcal{B} \\ -c(x, t) & 0 & \mathcal{D}_2 & \partial_x & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -c(x, t) & \mathcal{D}_x & \mathcal{D}_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & \mathcal{D}_2 & \partial_x & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & \mathcal{D}_x & \mathcal{D}_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -2 & 0 & \mathcal{D}_2 & \partial_x \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -2 & \mathcal{D}_x & \mathcal{D}_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \bar{\rho} \\ \bar{J} \\ \overline{m_0 \rho} \\ \overline{m_0 J} \\ \overline{m_1 \rho} \\ \overline{m_1 J} \\ \overline{m_2 \rho} \\ \overline{m_2 J} \end{pmatrix} = 0 \quad (\text{A.13})$$

con

$$\mathcal{D}_x = v^2 \partial_x \quad \mathcal{D}_1 = \partial_t + \sigma \quad \mathcal{D}_2 = \partial_t + \lambda \quad \mathcal{D}_3 = \partial_t + \sigma + \lambda \quad \mathcal{A} = -\sigma \lambda^2 \beta_1 \quad \mathcal{B} = -\sigma \lambda^3 \beta_2$$

Si può notare che l'equazione data dalla prima riga della matrice esprime la conservazione della densità di probabilità $\langle \rho \rangle$.

Con la procedura di eliminazione gaussiana ricaviamo un'altra equazione che contenga solo $\bar{\rho}$ e \bar{J} .

Per far ciò si procede alla combinazione lineare delle righe come segue

$$\mathcal{R}_3 \rightarrow \mathcal{D}_3 \mathcal{R}_3 - \partial_x \mathcal{R}_4 \quad \mathcal{R}_5 \rightarrow \mathcal{D}_3 \mathcal{R}_5 - \partial_x \mathcal{R}_6 \quad \mathcal{R}_7 \rightarrow \mathcal{D}_3 \mathcal{R}_7 - \partial_x \mathcal{R}_8$$

$$\left(\begin{array}{cccccccc} \partial_t & \partial_x & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mathcal{D}_x & \mathcal{D}_1 & 0 & 0 & 0 & \mathcal{A} & 0 & \mathcal{B} \\ -\mathcal{D}_3 c(x,t) & \partial_x c(x,t) & \mathcal{D}_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -c(x,t) & \mathcal{D}_x & \mathcal{D}_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mathcal{D}_3 & \partial_x & \mathcal{D}_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & \mathcal{D}_x & \mathcal{D}_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -2\mathcal{D}_3 & 2\partial_x & \mathcal{D}_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -2 & \mathcal{D}_x & \mathcal{D}_3 \end{array} \right)$$

dove $\mathcal{D}_4 = \mathcal{D}_3 \mathcal{D}_2 - \mathcal{D}_x$. Portando avanti l'eliminazione con la seconda riga \mathcal{R}_2 si è proceduto con

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_2 &\rightarrow \mathcal{D}_3 \mathcal{R}_2 - \mathcal{B} \mathcal{R}_8 \\ \mathcal{R}_2 &= \left(\begin{array}{cccccccc} \mathcal{D}_x \mathcal{D}_3 & \mathcal{D}_3 \mathcal{D}_1 & 0 & 0 & 0 & \mathcal{A} \mathcal{D}_3 + 2\mathcal{B} & -\mathcal{B} \mathcal{D}_x & 0 \end{array} \right) \end{aligned}$$

quindi

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_2 &\rightarrow \mathcal{D}_4 \mathcal{R}_2 + \mathcal{B} \mathcal{D}_x \mathcal{R}_7 \\ \mathcal{R}_2 &= \left(\begin{array}{cccccccc} \mathcal{D}_4 \mathcal{D}_3 \mathcal{D}_x & \mathcal{D}_4 \mathcal{D}_3 \mathcal{D}_1 & 0 & 0 & -2\mathcal{B} \mathcal{D}_3 \mathcal{D}_x & \mathcal{D}_5 & 0 & 0 \end{array} \right) \end{aligned}$$

dove $\mathcal{D}_5 = \mathcal{A} \mathcal{D}_4 \mathcal{D}_3 + 2\mathcal{B}(\mathcal{D}_4 + \mathcal{D}_x \partial_x)$

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_2 &\rightarrow \mathcal{D}_3 \mathcal{R}_2 - \mathcal{D}_5 \mathcal{R}_6 \\ \mathcal{R}_2 &= \left(\begin{array}{cccccccc} \mathcal{D}_4 \mathcal{D}_3^2 \mathcal{D}_x & \mathcal{D}_4 \mathcal{D}_3^2 \mathcal{D}_1 & 0 & \mathcal{D}_5 & \mathcal{D}_6 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right) \end{aligned}$$

dove $\mathcal{D}_6 = -2\mathcal{B} \mathcal{D}_x \mathcal{D}_3^2 - \mathcal{D}_5 \mathcal{D}_x$

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_2 &\rightarrow \mathcal{D}_4 \mathcal{R}_2 - \mathcal{D}_6 \mathcal{R}_5 \\ \mathcal{R}_2 &= \left(\begin{array}{cccccccc} \mathcal{D}_4^2 \mathcal{D}_3^2 \mathcal{D}_x & \mathcal{D}_4^2 \mathcal{D}_3^2 \mathcal{D}_1 & \mathcal{D}_6 \mathcal{D}_3 & \mathcal{D}_7 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right) \end{aligned}$$

dove $\mathcal{D}_7 = \mathcal{D}_4\mathcal{D}_5 - \mathcal{D}_6\partial_x$

$$\begin{aligned}\mathcal{R}_2 &\rightarrow \mathcal{D}_3\mathcal{R}_2 - \mathcal{D}_7\mathcal{R}_4 \\ \mathcal{R}_2 &= \left(\begin{array}{cccccccc} \mathcal{D}_4^2\mathcal{D}_3^3\mathcal{D}_x & \mathcal{D}_4^2\mathcal{D}_3^3\mathcal{D}_1 + \mathcal{D}_7c(x,t) & \mathcal{D}_8 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right)\end{aligned}$$

dove $\mathcal{D}_8 = \mathcal{D}_6\mathcal{D}_3^2 - \mathcal{D}_7\mathcal{D}_x$ ed infine

$$\begin{aligned}\mathcal{R}_2 &\rightarrow \mathcal{D}_4\mathcal{R}_2 - \mathcal{D}_8\mathcal{R}_3 \\ \mathcal{R}_2 &= \left(\begin{array}{cccccccc} \mathcal{D}_4^2\mathcal{D}_3^3\mathcal{D}_x + \mathcal{D}_8\mathcal{D}_3c(x,t) & \mathcal{D}_4^3\mathcal{D}_3^3\mathcal{D}_1 + \mathcal{D}_4\mathcal{D}_7c(x,t) - \mathcal{D}_8\partial_x c(x,t) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right)\end{aligned}$$

Così facendo si riescono ad ottenere due equazioni chiuse in $\bar{\rho}$ e \bar{J}

$$\partial_t\bar{\rho} + \partial_x\bar{J} = 0 \quad (\text{A.14a})$$

$$[\mathcal{D}_4^3\mathcal{D}_3^3\mathcal{D}_x + \mathcal{D}_8\mathcal{D}_3c(x,t)]\bar{\rho} + [\mathcal{D}_4^3\mathcal{D}_3^3\mathcal{D}_1 + \mathcal{D}_4\mathcal{D}_7c(x,t) - \mathcal{D}_8\partial_x c(x,t)]\bar{J} = 0 \quad (\text{A.14b})$$

Possiamo semplificare la (A.14b) sfruttando la commutatività degli operatori \mathcal{D}_k e le relazioni

$$\mathcal{D}_8\mathcal{D}_3 = \mathcal{D}_3^3\mathcal{D}_x\{-2B[(\mathcal{D}_2 + \mathcal{D}_3)^2 - \mathcal{D}_4] - A(\mathcal{D}_2 + \mathcal{D}_3)\mathcal{D}_4\} \quad (\text{A.15})$$

$$\mathcal{D}_4\mathcal{D}_7 - \mathcal{D}_7\partial_x = \mathcal{D}_3^3\{\mathcal{A}\mathcal{D}_4(\mathcal{D}_2^2 + \mathcal{D}_x\partial_x) + 2\mathcal{B}[\mathcal{D}_3^3 + (2\mathcal{D}_2 + \mathcal{D}_3)\mathcal{D}_x\partial_x]\} \quad (\text{A.16})$$

ottenendo

$$\{\mathcal{D}_4^3\mathcal{D}_x - \mathcal{D}_x\{2\mathcal{B}[(\mathcal{D}_2 + \mathcal{D}_3)^2 - \mathcal{D}_4] - \mathcal{A}(\mathcal{D}_2 + \mathcal{D}_3)\mathcal{D}_4\}\}c(x,t)\bar{\rho} + \quad (\text{A.17})$$

$$+ \{\mathcal{D}_4^3\mathcal{D}_1 + \{\mathcal{A}\mathcal{D}_4(\mathcal{D}_2^2 + \mathcal{D}_x\partial_x) + 2\mathcal{B}[\mathcal{D}_3^3 + (2\mathcal{D}_2 + \mathcal{D}_3)\mathcal{D}_x\partial_x]\}c(x,t)\}\bar{J} = 0 \quad (\text{A.18})$$

Nel limite diffusivo $\bar{\rho}$ e \bar{J} soddisfano la legge di Fick (eventualmente modificata) [53] pertanto per ottenerla dalla (A.17) occorre trascurare tutte le derivate temporali di $\bar{\rho}$ e \bar{J} e considerare solo le derivate spaziali di $\bar{\rho}$ sino al prim'ordine.

Se consideriamo poi anche un campo di concentrazione $c(x,t)$ con una debole dipendenza dalle variabili spaziale e temporale allora possiamo trascurare tutte le derivate temporali di $c(x,t)$ e quelle spaziali di ordine maggiore del primo (scaling diffusivo). Si ha dalla

(A.17)

$$v^2 \partial_x \left\{ \lambda^3 (\lambda + \sigma)^3 + \sigma \left[2\beta_2 \lambda^3 [(2\lambda + \sigma)^2 - \lambda(\lambda + \sigma)] + \beta_1 \lambda^2 (2\lambda + \sigma) \lambda (\lambda + \sigma) \right] c(x, t) \right\} \bar{\rho} + \\ + \left\{ \lambda^3 (\lambda + \sigma)^3 \sigma - \sigma [\beta_1 \lambda^5 (\lambda + \sigma) + 2\beta_2 \lambda^6] c(x, t) \right\} \bar{J} = 0$$

o meglio

$$\frac{v^2}{\sigma} \partial_x \left\{ 1 + \left[2\beta_2 \left(1 - \frac{\lambda^3}{(\lambda + \sigma)^3} \right) + \beta_1 \left(1 - \frac{\lambda^2}{(\lambda + \sigma)^2} \right) \right] c(x, t) \right\} \bar{\rho} + \\ + \left\{ 1 - \left[\beta_1 \frac{\lambda^2}{(\lambda + \sigma)^2} + 2\beta_2 \frac{\lambda^3}{(\lambda + \sigma)^3} \right] c(x, t) \right\} \bar{J} = 0$$

che mantenendo solo i termini del prim'ordine nei β_k consistentemente con l'assunzione di risposta debole da'

$$\bar{J} = -D_0 (1 + \gamma c(x, t)) \partial_x \bar{\rho} + \zeta (\partial_x c(x, t)) \bar{\rho} \quad (\text{A.19})$$

con

$$D_0 = \frac{v^2}{\sigma} \quad (\text{A.20})$$

$$\gamma = 2\beta_2 + \beta_1 \quad (\text{A.21})$$

$$\zeta = D_0 \left(2\beta_2 \left(\frac{\lambda^3}{(\lambda + \sigma)^3} \right) + \beta_1 \left(\frac{\lambda^2}{(\lambda + \sigma)^2} \right) - \gamma \right) \quad (\text{A.22})$$

La corrispondente equazione di Fokker-Planck modificata [53] è

$$\partial_t \bar{\rho} + \partial_x (u(x, t) \bar{\rho}) = \partial_x^2 (D(x, t) \bar{\rho}) \quad (\text{A.23})$$

in cui figurano la velocità di drift $u(x, t) = \chi \partial_x c(x, t)$ ed il coefficiente di diffusione $D(x, t) = D_0 (1 + \gamma c(x, t))$ con

$$\chi = \zeta + D_0 \gamma = D_0 \left(2\beta_2 \frac{\lambda^3}{(\lambda + \sigma)^3} + \beta_1 \frac{\lambda^2}{(\lambda + \sigma)^2} \right) = \frac{D_0 \lambda^2}{(\lambda + \sigma)^3} (\lambda \gamma + \beta_1 \sigma) \quad (\text{A.24})$$

In termini dei parametri D_0 , γ , χ la (A.23) assume la forma discussa nel corpo della tesi al paragrafo 2.9 con $n(x, t) = \bar{p}$

$$\partial_t n(x, t) + \partial_x(n(x, t)\chi\partial_x c(x, t)) = D_0\partial_x^2((1 + \gamma c(x, t))n(x, t)) \quad (\text{A.25})$$

Ricordando che $\sigma = 2/\tau_r$, i parametri fondamentali diventano

$$D_0 = \frac{v^2\tau_r}{2} \quad (\text{A.26})$$

$$\gamma = 2\beta_2 + \beta_1 \quad (\text{A.27})$$

$$\chi = \frac{v^2\tau_r}{2} \left(2\beta_2 \frac{\lambda^3}{(\lambda + \frac{\tau_r}{2})^3} + \beta_1 \frac{\lambda^2}{(\lambda + \frac{\tau_r}{2})^2} \right) \quad (\text{A.28})$$

Appendice B

Omogeneizzazione multiscala del caso d -dimensionale con durata del tumble trascurabile

Come mostrato ai paragrafi 2.10, 2.11, 2.12 il moto chemiotattico dell'E. coli in d -dimensioni con un campo di rilevazione di chemioattraente dato $c(\mathbf{x}, t)$ e durata del tumble trascurabile è descritto dall'evoluzione della densità di probabilità per il singolo batterio $P(\mathbf{x}, t, \hat{\mathbf{n}}, \mathbf{m})$ di trovarsi al tempo t , nel punto x , in moto a velocità costante (run) con direzione data dal versore $\hat{\mathbf{n}}$ e stato delle variabili interne dato dal vettore $\mathbf{m} = (m_0, m_1, m_2)$ secondo l'equazione di Kolmogorov avanzata

$$\partial_t P + v \nabla \cdot (\hat{\mathbf{n}} P) + \mathcal{M} P = D \nabla_{\hat{\mathbf{n}}}^2 P - \frac{g(Q)}{\tau_r} \left(P - \int_{S_d} W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') P(\hat{\mathbf{n}}') d\hat{\mathbf{n}}' \right) \quad (\text{B.1})$$

dove D è la diffusività rotazionale, $\nabla_{\hat{\mathbf{n}}}^2$ è il Laplaciano angolare (Legendriano) [44] in d -dimensioni, l'operatore $\mathcal{M} = \sum_{k=0}^2 \partial_{m_k} (\delta_{k,0} c(\vec{X}(t), t) + k m_{k-1} - \lambda m_k)$, $g(Q)$ è la funzione introdotta al paragrafo 1.6, $Q = \beta_1 \lambda^2 m_1 + \beta_2 \lambda^3 m_2$, $\hat{\mathbf{n}}'$ è un versore nello spazio d -dimensionale che indica la direzione di moto prima del riorientamento, S_d è la sfera unitaria in d -dimensioni, $W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}')$ è la probabilità di transizione tra le direzioni $\hat{\mathbf{n}}$ e $\hat{\mathbf{n}}'$ al momento del riorientamento per cui si considera

$$W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') = \Omega_d^{-1} (1 + \omega \hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') \quad (\text{B.2})$$

con ω parametro di persistenza angolare e $\Omega_d = 2\pi^{\frac{d}{2}}/\Gamma(\frac{d}{2})$ [44] è la superficie della sfera unitaria S_d in d -dimensioni.

La densità di probabilità P è normalizzata secondo

$$\int P d\mathbf{x} d\hat{\mathbf{n}}' d\hat{\mathbf{n}} = 1 \quad (\text{B.3})$$

e la probabilità di transizione secondo

$$\int W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') d\hat{\mathbf{n}}' = \int W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') d\hat{\mathbf{n}} = 1 \quad (\text{B.4})$$

I parametri v , λ , τ_r sono reali e positivi, β_1 e β_2 sono reali ed ω è reale e $|\omega| < 1$.

La dipendenza delle distribuzioni dalla variabile direzionale si considera debolmente anisotropa e si trascurano le armoniche superiori al prim'ordine.

Definiamo le medie sulla variabile direzionale $\hat{\mathbf{n}}$ e sulle variabili interne \mathbf{m} rispettivamente come

$$\langle \dots \rangle = \int \dots d\hat{\mathbf{n}} \quad (\text{B.5a})$$

$$\overline{\dots} = \int \dots d\mathbf{m} \quad (\text{B.5b})$$

Applichiamo le medie (B.5) all'equazione (B.1) ed otteniamo

$$\partial_t \langle \overline{P} \rangle + \nabla \cdot \langle \overline{v\hat{\mathbf{n}}P} \rangle = 0 \quad (\text{B.6})$$

dove il termine di convoluzione è stato eliminato in virtù della (B.4) ed il termine in \mathcal{M} e quello diffusivo a secondo membro per integrazione per parti.

La (B.6) pone un problema di chiusura per la comparsa del momento del prim'ordine nella variabile direzionale (la densità di corrente di probabilità è $J = v\hat{\mathbf{n}}P$) che definiamo $\langle \overline{J} \rangle \langle \overline{v\hat{\mathbf{n}}P} \rangle$. L'equazione d'evoluzione che occorre per $\langle \overline{J} \rangle$ si ottiene integrando secondo le (B.5) la (B.1) moltiplicata per $v\hat{\mathbf{n}}$ ed è

$$\partial_t \langle \overline{J} \rangle + \frac{v^2}{d} \nabla \langle \overline{P} \rangle = -D(d-1) \langle \overline{J} \rangle - \frac{1 - \omega d^{-1}}{\tau_r} g(Q) \langle \overline{J} \rangle \quad (\text{B.7})$$

dove si sono sfruttate le relazioni

$$\nabla_{\hat{\mathbf{n}}}^2 \hat{\mathbf{n}} = (1 - d)\hat{\mathbf{n}} \quad (\text{B.8a})$$

$$\int \hat{n}_i \hat{n}_j d\hat{\mathbf{n}} = \Omega_d / d \delta_{ij} \quad (\text{B.8b})$$

La (B.7) presenta un termine problematico non lineare: $\overline{g(Q)\langle \mathbf{J} \rangle}$. Consideriamo il regime di risposta debole

$$Q \ll 1 \quad \longrightarrow \quad |\beta_k c(\mathbf{x}, t)| \ll 1 \quad k = 1, 2$$

e linearizziamo $g(Q)$ per cui

$$g(Q) \sim 1 - Q = 1 - \lambda^2 \beta_1 m_1 - \lambda^3 \beta_2 m_2 \quad (\text{B.9})$$

Sostituendo la (B.9) nella (B.7) rimane un problema di chiusura: compaiono i momenti del prim'ordine rispetto J delle variabili interne $\langle \overline{m_k \mathbf{J}} \rangle$. Le equazioni d'evoluzione per questi momenti si trovano moltiplicando la (B.1) per $v \hat{\mathbf{n}} m_k$, considerando l'approssimazione lineare (B.9) ed integrando secondo le (B.5). In queste compaiono i momenti del prim'ordine rispetto a P delle variabili interne $\langle \overline{m_k P} \rangle$ e quelli del second'ordine rispetto a J $\langle \overline{m_k m_h \mathbf{J}} \rangle$: i secondi possono essere trascurati fornendo solo una correzione ed avendo già una descrizione della chemiotassi significativa al prim'ordine, per i primi invece vanno ottenute le equazioni di evoluzione moltiplicando la (B.1) per m_k , considerando (B.9) ed integrando secondo (B.5). Si ottiene così un sistema di equazioni chiuso per $\langle \overline{P} \rangle$, $\langle \overline{\mathbf{J}} \rangle$, $\langle \overline{m_k P} \rangle$, $\langle \overline{m_k \mathbf{J}} \rangle$ con $k = 0, 1, 2$

$$\partial_t \langle \overline{P} \rangle + \nabla \cdot \langle \overline{\mathbf{J}} \rangle = 0 \quad (\text{B.10a})$$

$$\partial_t \langle \overline{\mathbf{J}} \rangle + \frac{v^2}{d} \nabla \langle \overline{P} \rangle = -D(d-1) \langle \overline{\mathbf{J}} \rangle - \frac{1 - \omega d^{-1}}{\tau_r} \overline{g(Q)\langle \mathbf{J} \rangle} \quad (\text{B.10b})$$

$$\partial_t \overline{m_k \langle P \rangle} + \nabla \cdot \overline{m_k \langle \mathbf{J} \rangle} - \delta_{k,0} c \langle \overline{P} \rangle - k \overline{m_{k-1} \langle P \rangle} + \lambda \overline{m_k \langle P \rangle} = 0 \quad (\text{B.10c})$$

$$\begin{aligned} \partial_t \overline{m_k \langle \mathbf{J} \rangle} + \frac{v^2}{d} \nabla \overline{m_k \langle P \rangle} - \delta_{k,0} c \langle \overline{\mathbf{J}} \rangle - k \overline{m_{k-1} \langle \mathbf{J} \rangle} + \lambda \overline{m_k \langle \mathbf{J} \rangle} = \\ = -D(d-1) \overline{m_k \langle \mathbf{J} \rangle} - \frac{1 - \omega d^{-1}}{\tau_r} \overline{g(Q) m_k \langle \mathbf{J} \rangle} \end{aligned} \quad (\text{B.10d})$$

Le (B.10a), (B.10b) sono rispettivamente le (B.6), (B.7) eventualmente linearizzate. Le (B.10c), (B.10d) sono state ottenute sfruttando le relazioni (B.4), (B.8) e per la parte in \mathcal{M}

$$m_k \mathcal{M} - \mathcal{M} m_k = (-c(\mathbf{x}, t) \delta_{k,0} - k m_{k-1} + \lambda m_k) \quad (\text{B.11})$$

Il sistema chiuso (B.10) può essere espresso in maniera compatta in forma matriciale

$$M a = 0 \quad (\text{B.12})$$

definendo la matrice operatoriale 8×8

$$M = \begin{pmatrix} \partial_t & \nabla \cdot & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{v^2}{d} \nabla \partial_t + \sigma - \frac{\omega}{d \tau_r} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_1 \lambda^2 \frac{1-\omega}{\tau_r} & 0 & -\beta_2 \lambda^3 \frac{1-\omega}{\tau_r} \\ -c & 0 & \partial_t + \lambda & \nabla \cdot & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -c & \frac{v^2}{d} \nabla \partial_t + \lambda + \sigma - \frac{\omega}{d \tau_r} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & \partial_t + \lambda & \nabla \cdot & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & \frac{v^2}{d} \nabla \partial_t + \lambda + \sigma - \frac{\omega}{d \tau_r} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -2 & 0 & \partial_t + \lambda & \nabla \cdot \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -2 & \frac{v^2}{d} \nabla \partial_t + \lambda + \sigma - \frac{\omega}{d \tau_r} \end{pmatrix}$$

con $\sigma = D(d-1) + 1/\tau_r$ ed il vettore 8-dimensionale

$$a^T = (\langle \overline{P} \rangle, \langle \overline{\mathbf{J}} \rangle, \overline{m_0 \langle P \rangle}, \overline{m_0 \langle \mathbf{J} \rangle}, \dots, \overline{m_K \langle P \rangle}, \overline{m_K \langle \mathbf{J} \rangle}) \quad (\text{B.13})$$

A questo punto la procedura multiscala di omogeneizzazione, come dall'esempio del paragrafo 2.7, considera la dinamica a grandi scale rispetto a quelle caratteristiche del moto microscopico del singolo individuo $|\mathbf{x}| \gg v\tau_r$ e $t \gg \tau_r$ per cui gli operatori differenziali vanno riscritti in termini di un parametro di separazione di scala $\varepsilon \sim x/v\tau_r$ per cui $\partial_t \rightarrow \varepsilon^2 \partial_t$ e $\nabla \rightarrow \varepsilon \nabla$. La matrice (B) presenta quindi un'espressione in serie di ε

$$M = M^{(0)} + \varepsilon M^{(1)} + \varepsilon^2 M^{(2)} \quad (\text{B.14})$$

con

$$M^{(0)} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma - \frac{\omega}{d\tau_r} & 0 & 0 & 0 & -\beta_1 \lambda^2 \frac{1-\omega}{\tau_r} & 0 & -\beta_2 \lambda^3 \frac{1-\omega}{\tau_r} & 0 \\ -c & 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -c & 0 & \lambda + \sigma - \frac{\omega}{d\tau_r} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & \lambda + \sigma - \frac{\omega}{d\tau_r} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -2 & 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -2 & 0 & \lambda + \sigma - \frac{\omega}{d\tau_r} & 0 \end{pmatrix}$$

$$M^{(1)} = \begin{pmatrix} 0 & \nabla \cdot & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{v^2}{d} \nabla & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \nabla \cdot & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{v^2}{d} \nabla & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \nabla \cdot & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{v^2}{d} \nabla & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \nabla \cdot \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{v^2}{d} \nabla & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$M^{(2)} = \partial_t \mathbb{I}_8$$

Considerando un'espansione in serie di ε anche per le distribuzioni che figurano nel vettore a (B.13) troncando al second'ordine si ha formalmente

$$a = a^{(0)} + \varepsilon a^{(1)} + \varepsilon^2 a^{(2)} + O(\varepsilon^3) \quad (\text{B.15})$$

Inserendo le (B.14) e (B.15) nell'equazione (B.12) si ha

$$M^{(0)} a^{(0)} + (M^{(0)} a^{(1)} + M^{(1)} a^{(0)}) \varepsilon + (M^{(0)} a^{(2)} + M^{(1)} a^{(1)} + M^{(2)} a^{(0)}) \varepsilon^2 = 0. \quad (\text{B.16})$$

che ponendo l'annullamento di ciascun coefficiente delle potenze di ε risulta equivalente ai tre sistemi d'equazioni

$$M^{(0)} a^{(0)} = 0 \quad (\text{B.17a})$$

$$M^{(0)} a^{(1)} = -M^{(1)} a^{(0)} \quad (\text{B.17b})$$

$$M^{(0)} a^{(2)} = -M^{(1)} a^{(1)} - M^{(2)} a^{(0)} \quad (\text{B.17c})$$

Osservando che la matrice $M^{(0)}$ è di rango 7 dalla (B.17a) si ottiene

$$a^{(0)T} = \langle \bar{P}^{(0)} \rangle \left(1, 0, \frac{c(x, t)}{\lambda}, 0, \frac{c(x, t)}{\lambda^2}, 0, \frac{2c(x, t)}{\lambda^3}, 0 \right) \quad (\text{B.18})$$

Ponendo $M^{(0)T}b = 0$ si ha la soluzione dell'operatore aggiunto di $M^{(0)}$

$$b = (1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \quad (\text{B.19})$$

Poichè sostituendo l'espressione (B.17) per $a^{(0)T}$ nel secondo membro della (B.17b) si trova che questo è ortogonale a b , dalla (B.17b) si trova $a^{(1)}$ (non ne riporto l'espressione perché troppo ingombrante). Sostituendo (B.18) e (B.19) in (B.17c), si ha che la prima equazione del sistema dipende solo da $\langle \bar{P}^{(0)} \rangle$ e dalle sue derivate ed ha la forma di un'equazione di diffusione

$$\partial_t \langle \bar{P}^{(0)} \rangle + \nabla \cdot (\chi \langle \bar{P}^{(0)} \rangle \nabla c(\mathbf{x}, t)) = D_0 \nabla^2 [(1 + \gamma c) \langle \bar{P}^{(0)} \rangle] \quad (\text{B.20})$$

i cui coefficienti D_0 , γ e χ risultano essere

$$D_0 = \frac{v^2}{d(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})} \quad (\text{B.21a})$$

$$D_0 \gamma = \frac{\frac{1-\omega}{\tau_r} (\beta_1 + 2\beta_2) v^2}{d(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})^2} \quad (\text{B.21b})$$

$$\gamma = \frac{\frac{1-\omega}{\tau_r} (\beta_1 + 2\beta_2)}{\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r}} \quad (\text{B.21c})$$

$$\chi = \frac{\frac{1-\omega}{\tau_r} v^2}{d(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})^2} \left(\beta_1 \frac{\lambda^2}{(\lambda + \sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})^2} + 2\beta_2 \frac{\lambda^3}{(\lambda + \sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})^3} \right) = \quad (\text{B.21d})$$

$$= \frac{\frac{1-\omega}{\tau_r} \lambda^2 v^2}{d(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})^2 (\lambda + \sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})^3} (\beta_1 (\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r}) + (\beta_1 + 2\beta_2) \lambda) \quad (\text{B.21e})$$

In termini dei parametri elementari del modello e ricordando $\sigma = D(d-1) + 1/\tau_r$ si ha

$$D_0 = \frac{\tau_r v^2}{d - \omega + Dd(d-1)\tau_r} \quad (\text{B.22a})$$

$$D_0 \gamma = \frac{(\beta_1 + 2\beta_2)(d - \omega)\tau_r v^2}{(d - \omega + Dd(d-1)\tau_r)^2} \quad (\text{B.22b})$$

$$\gamma = \frac{(\beta_1 + 2\beta_2)(d - \omega)}{d - \omega + Dd(d-1)\tau_r} \quad (\text{B.22c})$$

$$\chi = \frac{d^2(d - \omega)\tau_r^3 \lambda^2 v^2 (\beta_1(d - \omega + Dd(d-1)\tau_r) + (\beta_1 + 2\beta_2)d\tau_r \lambda)}{(d - \omega + Dd(d-1)\tau_r)^2 (d - \omega + d\lambda\tau_r + Dd(d-1)\tau_r)^3} \quad (\text{B.22d})$$

Esplicitamente si ha: nel caso unidimensionale $d = 1$

$$D_0 = \frac{\tau_r v^2}{1-\omega} \quad (\text{B.23a})$$

$$D_0 \gamma = \frac{(\beta_1 + 2\beta_2) \tau_r v^2}{1-\omega} \quad (\text{B.23b})$$

$$\gamma = \beta_1 + 2\beta_2 \quad (\text{B.23c})$$

$$\chi = \frac{\tau_r^3 \lambda^2 v^2 (\beta_1 (1-\omega) + (\beta_1 + 2\beta_2) \tau_r \lambda)}{(1-\omega)(1-\omega + \lambda \tau_r)^3} \quad (\text{B.23d})$$

dove ω dipende da come si definisce il riorientamento dopo l'arresto del run. Il modello considerato nel paragrafo 2.8 prescrive un'inversione certa e quindi $\omega = -1$. L'uniformità nella scelta del verso e quindi l'assenza di persistenza è data da $\omega = 0$. Per $\omega = 1$ il coefficiente di diffusione D_0 diverge perché si ha un regime balistico, moto rettilineo uniforme; nel caso bidimensionale $d = 2$

$$D_0 = \frac{\tau_r v^2}{2-\omega + 2D\tau_r} \quad (\text{B.24a})$$

$$D_0 \gamma = \frac{(\beta_1 + 2\beta_2)(2-\omega) \tau_r v^2}{(2-\omega + 2D\tau_r)^2} \quad (\text{B.24b})$$

$$\gamma = \frac{(\beta_1 + 2\beta_2)(2-\omega)}{2-\omega + 2D\tau_r} \quad (\text{B.24c})$$

$$\chi = \frac{4(2-\omega) \tau_r^3 \lambda^2 v^2 (\beta_1 (2-\omega + 2D\tau_r) + (\beta_1 + 2\beta_2) 2\tau_r \lambda)}{(2-\omega + 2D\tau_r)^2 (2-\omega + 2\lambda \tau_r + 2D\tau_r)^3} \quad (\text{B.24d})$$

nel caso tridimensionale $d = 3$

$$D_0 = \frac{\tau_r v^2}{3-\omega + 6D\tau_r} \quad (\text{B.25})$$

$$D_0 \gamma = \frac{(\beta_1 + 2\beta_2)(3-\omega) \tau_r v^2}{(3-\omega + 6D\tau_r)^2} \quad (\text{B.26})$$

$$\gamma = \frac{(\beta_1 + 2\beta_2)(3-\omega)}{3-\omega + 6D\tau_r} \quad (\text{B.27})$$

$$\chi = \frac{9(3-\omega) \tau_r^3 \lambda^2 v^2 (\beta_1 (3-\omega + 6D\tau_r) + (\beta_1 + 2\beta_2) 3\tau_r \lambda)}{(3-\omega + 6D\tau_r)^2 (3-\omega + 3\lambda \tau_r + 6D\tau_r)^3} \quad (\text{B.28})$$

Appendice C

Omogeneizzazione multiscala del caso d -dimensionale con durata del tumble finita

Come mostrato ai paragrafi 2.14, 2.15 il moto chemiotattico dell'E. coli in d -dimensioni con un campo di rilevazione di chemioattraente dato $c(\mathbf{x}, t)$ e durata del tumble finita e con media τ_t è descritto dall'evoluzione delle densità di probabilità per il singolo batterio $P(\mathbf{x}, t, \hat{\mathbf{n}}, \mathbf{m})$ di trovarsi nello stato di run e $P_t(\mathbf{x}, t, \hat{\mathbf{n}}, \mathbf{m})$ di trovarsi nello stati di tumble al tempo t , nel punto x , con orientamento della cellula dato dal versore $\hat{\mathbf{n}}$ (è anche la direzione di moto nella fase di run) e stato delle variabili interne dato dal vettore $\mathbf{m} = (m_0, m_1, m_2)$ secondo le equazione di Kolmogorov avanzate accoppiate

$$\partial_t P + v \nabla \cdot (\hat{\mathbf{n}} P) + \mathcal{M} P = D \nabla_{\hat{\mathbf{n}}}^2 P - \frac{g(Q)}{\tau_r} P + \frac{1}{\tau_t} \int W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') P_t(\hat{\mathbf{n}}') d\hat{\mathbf{n}}' \quad (\text{C.1a})$$

$$\partial_t P_t + \mathcal{M} P_t = -\frac{1}{\tau_t} P_t + \frac{g(Q)}{\tau_r} P \quad (\text{C.1b})$$

dove D è la diffusività rotazionale, $\nabla_{\hat{\mathbf{n}}}^2$ è il Laplaciano angolare (Legendriano) [44] in d -dimensioni, l'operatore $\mathcal{M} = \sum_{k=0}^2 \partial_{m_k} (\delta_{k,0} c(\vec{X}(t), t) + k m_{k-1} - \lambda m_k)$, $g(Q)$ è la funzione introdotta al paragrafo 1.6, $Q = \beta_1 \lambda^2 m_1 + \beta_2 \lambda^3 m_2$, $\hat{\mathbf{n}}'$ è un versore nello spazio d -dimensionale che indica la direzione di moto prima del riorientamento, S_d è la sfera unitaria in d -dimensioni, $W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}')$ è la probabilità di transizione tra le direzioni $\hat{\mathbf{n}}'$ e $\hat{\mathbf{n}}$

al momento del riorientamento per cui si considera

$$W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') = \Omega_d^{-1}(1 + \omega \hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') \quad (\text{C.2})$$

con ω parametro di persistenza angolare e $\Omega_d = 2\pi^{d/2}/\Gamma(d/2)$ [44] è l'area della sfera unitaria S_d in d -dimensioni.

La dipendenza delle distribuzioni dalla variabile direzionale si considera debolmente anisotropa e si trascurano le armoniche superiori al prim'ordine.

Le densità di probabilità P e P_t sono normalizzate secondo

$$\int P + P_t d\mathbf{x} d\hat{\mathbf{n}}' d\hat{\mathbf{n}} = 1 \quad (\text{C.3})$$

e la probabilità di transizione secondo

$$\int W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') d\hat{\mathbf{n}}' = \int W(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{n}}') d\hat{\mathbf{n}} = 1 \quad (\text{C.4})$$

I parametri v , λ , τ_r , τ_t sono reali e positivi, β_1 e β_2 sono reali ed ω è reale e $|\omega| < 1$.

Definiamo le medie sulla variabile direzionale $\hat{\mathbf{n}}$ e sulle variabili interne \mathbf{m} rispettivamente come

$$\langle \dots \rangle = \int \dots d\hat{\mathbf{n}} \quad (\text{C.5a})$$

$$\overline{\dots} = \int \dots d\mathbf{m} \quad (\text{C.5b})$$

Applichiamo le medie (C.5) alle equazioni (C.1) ed otteniamo

$$\partial_t \langle \overline{P} \rangle + \nabla \cdot \langle v \hat{\mathbf{n}} \overline{P} \rangle = -\frac{1}{\tau_r} \overline{g(Q)} \langle \overline{P} \rangle + \frac{1}{\tau_t} \langle \overline{P_t} \rangle \quad (\text{C.6a})$$

$$\partial_t \langle \overline{P_t} \rangle = -\frac{1}{\tau_t} \langle \overline{P_t} \rangle + \frac{1}{\tau_r} \overline{g(Q)} \langle \overline{P} \rangle \quad (\text{C.6b})$$

dove per la prima il termine di convoluzione è stato eliminato in virtù della (C.4) e quello diffusivo per integrazione per parti per entrambe il termine in \mathcal{M} è stato eliminato integrando per parti.

Le (B.5) pongono un doppio problema di chiusura per la comparsa dei momento del

prim'ordine nella variabile direzionale rispetto a P e a P_t (densità di corrente di probabilità è $\mathbf{J} = v\hat{\mathbf{n}}P$ e $v\hat{\mathbf{n}}P_t$) e per la presenza dei termini in $g(Q)$.

Come per il caso con durata del tumble trascurabile B si considera il regime di risposta debole

$$Q \ll 1 \quad \longrightarrow \quad |\beta_k c(\mathbf{x}, t)| \ll 1 \quad k = 1, 2$$

e si linearizza $g(Q)$ per cui

$$g(Q) \sim 1 - Q = 1 - \lambda^2 \beta_1 m_1 - \lambda^3 \beta_2 m_2 \quad (\text{C.7})$$

Le equazioni (C.6) richiedono dunque per la chiusura le equazioni di evoluzione per $\langle \bar{J} \rangle$ e per $\langle v\hat{\mathbf{n}}\bar{P}_t \rangle$ e quelle per i momenti del prim'ordine nelle variabili interne rispetto a P e P_t $\langle \overline{m_k P} \rangle$ e $\langle \overline{m_k P}_t \rangle$ $k = 0, 1, 2$. Le prime due si ottengono moltiplicando le (C.1) per $v\hat{\mathbf{n}}$, considerando (C.7) ed integrandole secondo le (C.5) e rinnovano il problema di chiusura coinvolgendo i momenti del prim'ordine nelle variabili interne $\langle \overline{m_k \mathbf{J}} \rangle$ e $\langle \overline{m_k v\hat{\mathbf{n}}P}_t \rangle$. Le seconde due moltiplicando le (C.1) per m_k $k = 0, 1, 2$, considerando (C.7) ed integrandole secondo le (C.5). La chiusura si completa trovando le equazioni di evoluzione per $\langle \overline{m_k \mathbf{J}} \rangle$ e $\langle \overline{m_k v\hat{\mathbf{n}}P}_t \rangle$ moltiplicando le (C.1) per $m_k v\hat{\mathbf{n}}$, considerando (C.7) ed integrandole secondo le (C.5). I momenti del second'ordine nelle variabili interne \mathbf{m} andranno trascurati.

Sfruttando le relazioni

$$\nabla_{\hat{\mathbf{n}}}^2 \hat{\mathbf{n}} = (1 - d)\hat{\mathbf{n}} \quad (\text{C.8a})$$

$$\int \hat{n}_i \hat{n}_j d\hat{\mathbf{n}} = \Omega_d / d \delta_{ij} \quad (\text{C.8b})$$

$$m_k \mathcal{M} - \mathcal{M} m_k = (-c(\mathbf{x}, t)\delta_{k,0} - k m_{k-1} + \lambda m_k) \quad (\text{C.8c})$$

la (C.4) e l'integrazioni per parti, le equazioni di evoluzione per i vari momenti che ci occorrono, ricavate dalle (C.1) come appena descritto mantenendo la dipendenza non

lineare $g(Q)$, costituiscono il sistema

$$\partial_t \langle \bar{P} \rangle + \nabla \cdot \langle \bar{\mathbf{J}} \rangle = -\frac{1}{\tau_r} \overline{g(Q) \langle P \rangle} + \frac{1}{\tau_t} \langle \bar{P}_t \rangle \quad (\text{C.9a})$$

$$\partial_t \langle \bar{P}_t \rangle = -\frac{1}{\tau_t} \langle \bar{P}_t \rangle + \frac{1}{\tau_r} \overline{g(Q) \langle P \rangle} \quad (\text{C.9b})$$

$$\partial_t \langle \bar{\mathbf{J}} \rangle + \frac{v^2}{d} \nabla \langle \bar{P} \rangle = -D(d-1) \langle \bar{\mathbf{J}} \rangle - \frac{1}{\tau_r} \overline{g(Q) \langle \mathbf{J} \rangle} + \frac{\omega d^{-1}}{\tau_t} \langle v \hat{\mathbf{n}} \bar{P}_t \rangle \quad (\text{C.9c})$$

$$\partial_t \langle v \hat{\mathbf{n}} \bar{P}_t \rangle = -\frac{1}{\tau_t} \langle v \hat{\mathbf{n}} \bar{P}_t \rangle + \frac{1}{\tau_r} \overline{g(Q) \langle \mathbf{J} \rangle} \quad (\text{C.9d})$$

$$\begin{aligned} \partial_t \overline{m_k \langle P \rangle} + \nabla \cdot \overline{m_k \langle \mathbf{J} \rangle} - \delta_{k,0} c \langle \bar{P} \rangle - k \overline{m_{k-1} \langle P \rangle} + \lambda \overline{m_k \langle P \rangle} = & -\frac{1}{\tau_r} \overline{g(Q) m_k \langle P \rangle} + \\ & + \frac{1}{\tau_t} \overline{m_k \langle P_t \rangle} \end{aligned} \quad (\text{C.9e})$$

$$\partial_t \overline{m_k \langle P_t \rangle} - \delta_{k,0} c \langle \bar{P}_t \rangle - k \overline{m_{k-1} \langle P_t \rangle} + \lambda \overline{m_k \langle P_t \rangle} = -\frac{1}{\tau_t} \overline{m_k \langle P_t \rangle} + \frac{1}{\tau_r} \overline{g(Q) m_k \langle P \rangle} \quad (\text{C.9f})$$

$$\begin{aligned} \partial_t \overline{m_k \langle \mathbf{J} \rangle} + \frac{v^2}{d} \nabla \overline{m_k \langle P \rangle} - \delta_{k,0} c \langle \bar{\mathbf{J}} \rangle - k \overline{m_{k-1} \langle \mathbf{J} \rangle} + \lambda \overline{m_k \langle \mathbf{J} \rangle} = & -D(d-1) \overline{m_k \langle \mathbf{J} \rangle} + \\ & -\frac{1}{\tau_r} \overline{g(Q) m_k \langle \mathbf{J} \rangle} + \frac{\omega d^{-1}}{\tau_t} \overline{m_k \langle v \hat{\mathbf{n}} P_t \rangle} \end{aligned} \quad (\text{C.9g})$$

$$\begin{aligned} \partial_t \overline{m_k \langle v \hat{\mathbf{n}} P_t \rangle} - \delta_{k,0} c \overline{m_k \langle v \hat{\mathbf{n}} P_t \rangle} - k \overline{m_{k-1} \langle v \hat{\mathbf{n}} P_t \rangle} + \lambda \overline{m_k \langle v \hat{\mathbf{n}} P_t \rangle} = & -\frac{1}{\tau_t} \overline{m_k \langle v \hat{\mathbf{n}} P_t \rangle} + \\ & + \frac{1}{\tau_r} \overline{g(Q) m_k \langle \mathbf{J} \rangle} \end{aligned} \quad (\text{C.9h})$$

$$(\text{C.9i})$$

dove $k = 0, 1, 2$.

Con la sostituzione (C.7) e trascurando i termini del second'ordine nelle variabili interne si ottiene dal (C.9) un sistema di equazioni chiuse che per $\langle \bar{P} \rangle$, $\langle \bar{P}_t \rangle$, $\langle \bar{\mathbf{J}} \rangle$,

$\langle v\hat{\mathbf{n}}P_t \rangle, \overline{m_k\langle P \rangle}, \overline{m_k\langle P_t \rangle}, \overline{m_k\langle \mathbf{J} \rangle}, \overline{m_k\langle v\hat{\mathbf{n}}P_t \rangle}$ con $k = 0, 1, 2$

$$\partial_t \langle \overline{P} \rangle + \nabla \cdot \langle \overline{\mathbf{J}} \rangle = -\frac{1}{\tau_r} (\langle \overline{P} \rangle - \lambda^2 \beta_1 \overline{m_1\langle P \rangle} - \lambda^3 \beta_2 \overline{m_2\langle P \rangle}) + \frac{1}{\tau_t} \langle \overline{P_t} \rangle \quad (\text{C.10a})$$

$$\partial_t \langle \overline{P_t} \rangle = -\frac{1}{\tau_t} \langle \overline{P_t} \rangle + \frac{1}{\tau_r} (\langle \overline{P} \rangle - \lambda^2 \beta_1 \overline{m_1\langle P \rangle} - \lambda^3 \beta_2 \overline{m_2\langle P \rangle}) \quad (\text{C.10b})$$

$$\partial_t \langle \overline{\mathbf{J}} \rangle + \frac{v^2}{d} \nabla \langle \overline{P} \rangle = -D(d-1) \langle \overline{\mathbf{J}} \rangle - \frac{1}{\tau_r} \langle \overline{\mathbf{J}} \rangle + \frac{\omega d^{-1}}{\tau_t} \langle v\hat{\mathbf{n}}\overline{P_t} \rangle \quad (\text{C.10c})$$

$$\partial_t \langle v\hat{\mathbf{n}}\overline{P_t} \rangle = -\frac{1}{\tau_t} \langle v\hat{\mathbf{n}}\overline{P_t} \rangle + \frac{1}{\tau_r} \langle \overline{\mathbf{J}} \rangle - \lambda^2 \beta_1 \overline{m_1\langle \mathbf{J} \rangle} - \lambda^3 \beta_2 \overline{m_2\langle \mathbf{J} \rangle} \quad (\text{C.10d})$$

$$\begin{aligned} \partial_t \overline{m_k\langle P \rangle} + \nabla \cdot \overline{m_k\langle \mathbf{J} \rangle} - \delta_{k,0} c \langle \overline{P} \rangle - k \overline{m_{k-1}\langle P \rangle} + \lambda \overline{m_k\langle P \rangle} = & -\frac{1}{\tau_r} \overline{m_k\langle P \rangle} + \\ & + \frac{1}{\tau_t} \overline{m_k\langle P_t \rangle} \end{aligned} \quad (\text{C.10e})$$

$$\partial_t \overline{m_k\langle P_t \rangle} - \delta_{k,0} c \langle \overline{P_t} \rangle - k \overline{m_{k-1}\langle P_t \rangle} + \lambda \overline{m_k\langle P_t \rangle} = -\frac{1}{\tau_t} \overline{m_k\langle P_t \rangle} + \frac{1}{\tau_r} \overline{m_k\langle P \rangle} \quad (\text{C.10f})$$

$$\begin{aligned} \partial_t \overline{m_k\langle \mathbf{J} \rangle} + \frac{v^2}{d} \nabla \overline{m_k\langle P \rangle} - \delta_{k,0} c \langle \overline{\mathbf{J}} \rangle - k \overline{m_{k-1}\langle \mathbf{J} \rangle} + \lambda \overline{m_k\langle \mathbf{J} \rangle} = & -D(d-1) \overline{m_k\langle \mathbf{J} \rangle} + \\ & - \frac{1}{\tau_r} \overline{m_k\langle \mathbf{J} \rangle} + \frac{\omega d^{-1}}{\tau_t} \overline{m_k\langle v\hat{\mathbf{n}}P_t \rangle} \end{aligned} \quad (\text{C.10g})$$

$$\begin{aligned} \partial_t \overline{m_k\langle v\hat{\mathbf{n}}P_t \rangle} - \delta_{k,0} c \overline{m_k\langle v\hat{\mathbf{n}}P_t \rangle} - k \overline{m_k\langle v\hat{\mathbf{n}}P_t \rangle} + \lambda \overline{m_k\langle v\hat{\mathbf{n}}P_t \rangle} = & -\frac{1}{\tau_t} \overline{m_k\langle v\hat{\mathbf{n}}P_t \rangle} + \\ & + \frac{1}{\tau_r} \overline{m_k\langle \mathbf{J} \rangle} \end{aligned} \quad (\text{C.10h})$$

$$(\text{C.10i})$$

Il sistema con la chiusura (C.10) può essere espresso in maniera compatta in forma matriciale definendo la matrice 16×16

$$M = \partial_t \mathbb{I}_{16} + \begin{pmatrix} \frac{1}{\tau_r} & -\frac{1}{\tau_t} & \nabla \cdot & 0 & 0 & -\frac{\beta_1 \lambda^2}{\tau_r} & -\frac{\beta_2 \lambda^3}{\tau_r} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{1}{\tau_r} & \frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_1 \lambda^2}{\tau_r} & \frac{\beta_2 \lambda^3}{\tau_r} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{v^2}{d} \nabla & 0 & \sigma & -\frac{\omega}{d \tau_t} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{\beta_1 \lambda^2}{\tau_r} & -\frac{\beta_2 \lambda^3}{\tau_r} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_r} & \frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_1 \lambda^2}{\tau_r} & \frac{\beta_2 \lambda^3}{\tau_r} & 0 & 0 & 0 \\ -c & 0 & 0 & 0 & \lambda + \frac{1}{\tau_r} & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & \nabla \cdot & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & \lambda + \frac{1}{\tau_r} & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & \nabla \cdot & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -2 & \lambda + \frac{1}{\tau_r} & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & \nabla \cdot & 0 & 0 \\ 0 & -c & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_r} & 0 & 0 & \lambda + \frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_r} & 0 & -1 & \lambda + \frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_r} & 0 & -2 & \lambda + \frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -c & 0 & \frac{v^2}{d} \nabla & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + \sigma & 0 & 0 & -\frac{\omega}{d \tau_t} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{v^2}{d} \nabla & 0 & 0 & 0 & -1 & \lambda + \sigma & 0 & 0 & -\frac{\omega}{d \tau_t} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{v^2}{d} \nabla & 0 & 0 & 0 & -2 & \lambda + \sigma & 0 & 0 & -\frac{\omega}{d \tau_t} \\ 0 & 0 & 0 & -c & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_r} & 0 & 0 & \lambda + \frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_r} & 0 & -1 & \lambda + \frac{1}{\tau_t} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_r} & 0 & -2 & \lambda + \frac{1}{\tau_t} \end{pmatrix}$$

con $\sigma = D(d-1) + \frac{1}{\tau_r}$ e definendo il vettore 16-dimensionale

$$a^T = (\langle \bar{P} \rangle, \langle \bar{P}_t \rangle, \langle \bar{\mathbf{J}} \rangle, \langle v \hat{\mathbf{n}} P_t \rangle, \dots, \overline{m_k \langle P \rangle}, \dots, \overline{m_k \langle P_t \rangle}, \dots, \overline{m_k \langle \mathbf{J} \rangle}, \dots, \overline{m_k \langle v \hat{\mathbf{n}} P_t \rangle}, \dots)$$

come

$$Ma = 0 \tag{C.11}$$

A questo punto la procedura multiscale di omogeneizzazione esemplificata nel paragrafo 2.7 prevede per considerare la dinamica a grandi scale le sostituzioni $\partial_t \rightarrow \varepsilon^2 \partial_t$ e $\nabla \rightarrow \varepsilon \nabla$ per gli operatori differenziali che compaiono in M con il parametro ε che controlla la separazione tra la scala macroscopica (\mathbf{x}, t) e quella microscopica caratteristica del moto aleatorio dei singoli individui $(v(\tau_r + \tau_t), \tau_r + \tau_t)$.

La matrice M ha quindi un'espressione in serie di potenze del parametro di separazione di scala ε come

$$M = M^{(0)} + \varepsilon M^{(1)} + \varepsilon^2 M^{(2)} \tag{C.12}$$

con

$$M^{(0)} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\tau_r} & -\frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & 0 & -\frac{\beta_1 \lambda^2}{\tau_r} & -\frac{\beta_2 \lambda^3}{\tau_r} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{1}{\tau_r} & \frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_1 \lambda^2}{\tau_r} & \frac{\beta_2 \lambda^3}{\tau_r} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma & -\frac{\omega}{d\tau_t} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{\beta_1 \lambda^2}{\tau_r} & -\frac{\beta_2 \lambda^3}{\tau_r} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_r} & \frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_1 \lambda^2}{\tau_r} & \frac{\beta_2 \lambda^3}{\tau_r} & 0 & 0 & 0 \\ -c & 0 & 0 & 0 & \lambda + \frac{1}{\tau_r} & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & \lambda + \frac{1}{\tau_r} & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -2 & \lambda + \frac{1}{\tau_r} & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -c & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_r} & 0 & 0 & \lambda + \frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_r} & 0 & -1 & \lambda + \frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_r} & 0 & -2 & \lambda + \frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -c & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + \sigma & 0 & 0 & -\frac{\omega}{d\tau_t} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & \lambda + \sigma & 0 & 0 & -\frac{\omega}{d\tau_t} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -2 & \lambda + \sigma & 0 & -\frac{\omega}{d\tau_t} \\ 0 & 0 & 0 & -c & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_r} & 0 & 0 & \lambda + \frac{1}{\tau_t} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_r} & 0 & -1 & \lambda + \frac{1}{\tau_t} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_r} & 0 & -2 & \lambda + \frac{1}{\tau_t} \end{pmatrix}$$

$$M^{(1)} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \nabla \cdot & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{v^2}{d} \nabla & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \nabla \cdot & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \nabla \cdot & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \nabla \cdot & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \nabla \cdot & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \nabla \cdot \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$M^{(2)} = \partial_t \mathbb{I}_{16}$$

Si espande in serie di potenze di ε troncando al second'ordine anche a

$$a = a^{(0)} + \varepsilon a^{(1)} + \varepsilon^2 a^{(2)} + O(\varepsilon^3) \quad (\text{C.13})$$

Quindi si sostituisce nell'equazione (C.11) la (C.12) e la (C.13) e si ottiene

$$M^{(0)} a^{(0)} + (M^{(0)} a^{(1)} + M^{(1)} a^{(0)}) \varepsilon + (M^{(0)} a^{(2)} + M^{(1)} a^{(1)} + M^{(2)} a^{(0)}) \varepsilon^2 = 0. \quad (\text{C.14})$$

che ponendo l'annullamento di ciascun coefficiente delle potenze di ε risulta equivalente ai sistemi di equazioni

$$M^{(0)} a^{(0)} = 0 \quad (\text{C.15a})$$

$$M^{(0)} a^{(1)} = -M^{(1)} a^{(0)} \quad (\text{C.15b})$$

$$M^{(0)} a^{(2)} = -M^{(1)} a^{(1)} - M^{(2)} a^{(0)} \quad (\text{C.15c})$$

La matrice $M^{(0)}$ è di rango 15. La (C.15a) ha quindi per soluzione un elemento del nucleo di $M^{(0)}$, $a^{(0)}$ che va normalizzato considerando che $a_1^{(0)} \rightarrow \langle \bar{P}^{(0)} \rangle$ e $a_2^{(0)} \rightarrow \langle \bar{P}_t^{(0)} \rangle$ come

$$a^{(0)} \rightarrow a^{(0)}(a_1^{(0)} + a_2^{(0)}) \quad (\text{C.16})$$

La sostituzione dell'espressione per $a^{(0)}$ normalizzata nella (C.15b) consente di ricavare $a^{(1)}$. Sostituendo sia $a^{(0)}$ che $a^{(1)}$ nella (C.15b) si vede che la prima equazione del sistema non ha contribuito dal termine $a^{(2)}$ ma solo da quelli a destra dell'eguaglianza nella forma

$$\partial_t(a_1^{(0)} + a_2^{(0)}) + \nabla a_3^{(1)} = 0 \quad (\text{C.17})$$

ricordando che $a_1^{(0)} + a_2^{(0)} = \langle \bar{P}^{(0)} \rangle + \langle \bar{P}_t^{(0)} \rangle = n^{(0)}(\mathbf{x}, t)$ dove $n^{(0)}(\mathbf{x}, t)$ è la densità di probabilità complessiva, indipendentemente dallo stato di run o di tumble, all'ordine zero nel parametro di separazione di scala. Si trova anche che $a_3^{(1)}$, che ha le dimensioni di una corrente di densità di probabilità, è espresso in termini di $n^{(0)}(\mathbf{x}, t)$ e delle sue derivate parziali prime cosicché la (C.17) abbia l'espressione d'una equazione di diffusione

$$\partial_t n^{(0)}(\mathbf{x}, t) + \nabla \cdot (\chi n^{(0)}(\mathbf{x}, t) \nabla c(\mathbf{x}, t)) = D_0 \nabla^2 [(1 + \gamma c(\mathbf{x}, t)) n^{(0)}(\mathbf{x}, t)] \quad (\text{C.18})$$

Dove i coefficienti indicati sono dati dalle espressioni

$$D_0 = \frac{v^2}{d(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})} \frac{\tau_r}{\tau_r + \tau_t} = D_0|_{\tau_t=0} \frac{1}{1 + \frac{\tau_t}{\tau_r}} \quad (\text{C.19a})$$

$$D_0\gamma = \frac{(\beta_1 + 2\beta_2)v^2}{d(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})^2} \left(\frac{1 - \frac{\omega}{d}}{\tau_r} \frac{\tau_r}{\tau_r + \tau_t} + \left(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r}\right) \frac{\tau_t \tau_r}{(\tau_r + \tau_t)^2} \right) \quad (\text{C.19b})$$

$$= D_0\gamma|_{\tau_t=0} \left(\frac{1}{1 + \frac{\tau_t}{\tau_r}} + \frac{(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})}{\frac{1 - \frac{\omega}{d}}{\tau_r}} \frac{\frac{\tau_t}{\tau_r}}{(1 + \frac{\tau_t}{\tau_r})^2} \right) \quad (\text{C.19c})$$

$$\gamma = \frac{(\beta_1 + 2\beta_2)}{(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})} \left(\frac{1 - \frac{\omega}{d}}{\tau_r} + \left(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r}\right) \frac{\tau_t}{\tau_r + \tau_t} \right) = \gamma|_{\tau_t=0} \left(1 + \frac{\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r}}{\frac{1 - \frac{\omega}{d}}{\tau_r}} \frac{\tau_t}{1 + \frac{\tau_t}{\tau_r}} \right) \quad (\text{C.19d})$$

$$\begin{aligned} \chi &= \frac{\frac{1 - \frac{\omega}{d}}{\tau_r} \lambda^2 \tau_r v^2}{d(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})^2 ((\lambda + \sigma)(1 + \lambda\tau_t) - \frac{\omega}{d\tau_r})^3 (\tau_r + \tau_t)} \\ &[\beta_1((\lambda + \sigma)(1 + \lambda\tau_t)^3 + (\frac{\omega}{d\tau_r})(1 + \lambda\tau_t)(-1 + 2\sigma\tau_t + 2\lambda^2\tau_t^2 + \sigma^2\tau_t^2 + \lambda\tau_t(1 + 3\sigma\tau_t)) + \\ &- (\frac{\omega}{d\tau_r})^2\tau_t(2 + 2\lambda\tau_t + \sigma\tau_t)) + 2\beta_2\lambda((1 + \lambda\tau_t)^3 + (\frac{\omega}{d\tau_r})\tau_t(3 + 2\sigma\tau_t + 3\lambda^2\tau_t^2 + \\ &+ \sigma^2\tau_t^2 + 3\lambda\tau_t(2 + \sigma\tau_t)) + (\frac{\omega}{d\tau_r})^2\tau_t^2)] \quad (\text{C.19e}) \end{aligned}$$

Considerando piccolo il rapporto τ_t/τ_r e sviluppando al prim'ordine

$$D_0 = D_0|_{\tau_t=0} \left(1 - \frac{\tau_t}{\tau_r} \right) \quad (\text{C.20a})$$

$$D_0\gamma = D_0\gamma|_{\tau_t=0} \left(1 + \frac{\sigma - \frac{1}{\tau_r}}{\frac{1 - \frac{\omega}{d}}{\tau_r}} \frac{\tau_t}{\tau_r} \right) \quad (\text{C.20b})$$

$$\gamma = \gamma|_{\tau_t=0} \left(1 + \frac{\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r}}{\frac{1 - \frac{\omega}{d}}{\tau_r}} \frac{\tau_t}{\tau_r} \right) \quad (\text{C.20c})$$

$$\chi = \chi|_{\tau_t=0} \left(1 + \frac{\frac{\tau_t}{\tau_r} \frac{\beta_1((\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})(2\frac{\omega}{d} - 1) - \lambda) + 2\beta_2\lambda(3\frac{\omega}{d} - 1 - 3\frac{\omega}{d}\frac{\lambda}{\lambda + \sigma - \frac{\omega}{d\tau_r}})}{(\beta_1 + 2\beta_2)\lambda + \beta_1(\sigma - \frac{\omega}{d\tau_r})} \right) \quad (\text{C.20d})$$

In termini dei parametri elementari del modello

$$D_0 = \frac{\tau_r v^2}{d - \omega + Dd(d-1)\tau_r} \left(1 - \frac{\tau_t}{\tau_r} \right) \quad (\text{C.21a})$$

$$D_0\gamma = \frac{(\beta_1 + 2\beta_2)(d - \omega)\tau_r v^2}{(d - \omega + Dd(d-1)\tau_r)^2} \left(1 + \frac{Dd(d-1)\tau_r}{d - \omega} \frac{\tau_t}{\tau_r} \right) \quad (\text{C.21b})$$

$$\gamma = \left(\frac{d - \omega}{d - \omega + Dd(d-1)\tau_r} + \frac{\tau_t}{\tau_r} \right) (\beta_1 + 2\beta_2) \quad (\text{C.21c})$$

$$\chi = \frac{d^2(d - \omega)\tau_r^3 \lambda^2 v^2 ((\beta_1 + 2\beta_2)\lambda d\tau_r(1 - \frac{\tau_t}{\tau_r}) + \beta_1((d - \omega + Dd(d-1)\tau_r)(1 - (1 - 2\frac{\omega}{d})\frac{\tau_t}{\tau_r})) + 2\beta_2\lambda d\tau_r(3\frac{\omega}{d} \frac{d - \omega + Dd(d-1)\tau_r}{d - \omega + d\lambda\tau_r + Dd(d-1)\tau_r} \frac{\tau_t}{\tau_r})}{(d - \omega + Dd(d-1)\tau_r)^2 (d - \omega + d\lambda\tau_r + Dd(d-1)\tau_r)^3} \quad (\text{C.21d})$$

Sempre al prim'ordine in τ_t si ha esplicitamente per le varie dimensionalità:

nel caso unidimensionale $d = 1$

$$D_0 = \frac{\tau_r v^2}{1-\omega} \left(1 - \frac{\tau_t}{\tau_r}\right) \quad (\text{C.22a})$$

$$D_0 \gamma = \frac{(\beta_1 + 2\beta_2) \tau_r v^2}{1-\omega} \quad (\text{C.22b})$$

$$\gamma = \left(1 + \frac{\tau_t}{\tau_r}\right) (\beta_1 + 2\beta_2) \quad (\text{C.22c})$$

$$\chi = \frac{\tau_r^3 \lambda^2 v^2 ((\beta_1 + 2\beta_2) \lambda \tau_r (1 - \frac{\tau_t}{\tau_r}) + \beta_1 ((1-\omega)(1-(1-2\omega)) \frac{\tau_t}{\tau_r}) + 2\beta_2 \lambda \tau_r (3\omega \frac{1-\omega}{1-\omega+\lambda \tau_r} \frac{\tau_t}{\tau_r}))}{(1-\omega)(1-\omega+\lambda \tau_r)^3} \quad (\text{C.22d})$$

nel caso bidimensionale $d = 2$

$$D_0 = \frac{\tau_r v^2}{2-\omega+2D\tau_r} \left(1 - \frac{\tau_t}{\tau_r}\right) \quad (\text{C.23a})$$

$$D_0 \gamma = \frac{(\beta_1 + 2\beta_2)(2-\omega) \tau_r v^2}{(2-\omega+2D\tau_r)^2} \left(1 + \frac{2D\tau_r}{2-\omega} \frac{\tau_t}{\tau_r}\right) \quad (\text{C.23b})$$

$$\gamma = \left(\frac{(2-\omega)}{2-\omega+2D\tau_r} + \frac{\tau_t}{\tau_r}\right) (\beta_1 + 2\beta_2) \quad (\text{C.23c})$$

$$\chi = \frac{4(2-\omega) \tau_r^3 \lambda^2 v^2 (2(\beta_1 + 2\beta_2) \lambda \tau_r (1 - \frac{\tau_t}{\tau_r}) + \beta_1 ((2-\omega+2D\tau_r)(1-(1-\omega)) \frac{\tau_t}{\tau_r}) + 4\beta_2 \lambda \tau_r (\frac{3}{2} \omega \frac{2-\omega+2D\tau_r}{2-\omega+2\lambda \tau_r+2D\tau_r} \frac{\tau_t}{\tau_r}))}{(2-\omega+2D\tau_r)^2 (2-\omega+2\lambda \tau_r+2D\tau_r)^3} \quad (\text{C.23d})$$

nel caso tridimensionale $d = 3$

$$D_0 = \frac{\tau_r v^2}{3-\omega+6D\tau_r} \left(1 - \frac{\tau_t}{\tau_r}\right) \quad (\text{C.24a})$$

$$D_0 \gamma = \frac{(\beta_1 + 2\beta_2)(3-\omega) \tau_r v^2}{(3-\omega+6D\tau_r)^2} \left(1 + \frac{6D\tau_r}{3-\omega} \frac{\tau_t}{\tau_r}\right) \quad (\text{C.24b})$$

$$\gamma = \left(\frac{(3-\omega)}{3-\omega+6D\tau_r} + \frac{\tau_t}{\tau_r}\right) (\beta_1 + 2\beta_2) \quad (\text{C.24c})$$

$$\chi = \frac{9(3-\omega) \tau_r^3 \lambda^2 v^2 (3(\beta_1 + 2\beta_2) \lambda \tau_r (1 - \frac{\tau_t}{\tau_r}) + \beta_1 ((3-\omega+6D\tau_r)(1-(1-\frac{2}{3}\omega)) \frac{\tau_t}{\tau_r}) + 6\beta_2 \lambda \tau_r (\omega \frac{3-\omega+6D\tau_r}{3-\omega+3\lambda \tau_r+6D\tau_r} \frac{\tau_t}{\tau_r}))}{(3-\omega+6D\tau_r)^2 (3-\omega+3\lambda \tau_r+6D\tau_r)^3} \quad (\text{C.24d})$$

Bibliografia

- [1] Abramowitz M., Stegun I., *Handbook of Mathematical Functions*, [Dover] (1965)
- [2] Adler J., *Temporal Comparison in Bacterial Chemotaxis*, Science **166**, 1588-1597 (1969)
- [3] Adler J., *The Sensing of chemicals by Bacteria*, Sci. Am. **234**, 4, (1976)
- [4] Alt W., *Biased Random Walk Models for Chemotaxis and Related Diffusion Approximations*, J. Math. Biol. **9**, 147-177 (1980)
- [5] Banasiak J., Capasso V., Chaplain M. A. J., Lachowicz M., Miekisz J., *Multiscale Problems in the Life Sciences from Microscopic to Macroscopic*, [Springer Lecture Notes in Mathematics] (2008)
- [6] Bender C. M, Orszag S. A., *Advanced Mathematical Methods for Scientists and Engineers vol. I, Asymptotic Methods and Perturbation Theory*, [Springer] (1999)
- [7] Bensoussan A., Lions J. L., Papanicolau G., *Asymptotic Analysis for Periodic Structures*, [North-Holland, Amsterdam] (1978)
- [8] Berg H. C., *Random Walk in Biology*, [Princeton University Press] (1993)
- [9] Berg H. C., *E. Coli in Motion*, [Springer Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering] (2004)
- [10] Berg H. C., *Symmetries in Bacterial Motility*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **93**, 14225-14228 (1996)
- [11] Berg H. C., Anderson R. A., *Bacteria Swim by Rotating their Flagellar Filaments*, Nature **245**, , 380-382 (1973)

- [12] Berg H. C., Brown D. A., *Chemotaxis in E. Coli Analysed by Three-dimensional Tracking*, Nature **239**, 27, 500-504 (1972)
- [13] Berg H. C., Purcell E. M., *Physics of Chemoreception* Biophys. J. **20**, 193-219 (1977)
- [14] Biferale L., Crisanti A., Vergassola M., Vulpiani A., *Eddy Diffusivities in Scalar Transport*, , (1994)
- [15] Block S. M., Segall J. E., Berg H. C., *Impulse Responses in Bacterial Chemotaxis*, Cell **31**, 215-226 (1982)
- [16] Brown D. A., Berg H. C., *Temporal Simulation of Chemotaxis in E. Coli*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **71**, 1388-1392 (1974)
- [17] Burkart M., Toguchi A., Harshey R. M., *The Chemotaxis System, but not Chemotaxis, is Essential for Swarming Motility in Escherichia Coli*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **95**, (1998)
- [18] Bustamante C., Keller D., Oster G., *The Physics of Molecular Motors*, Acc. Chem. Res. **34**, 412-420 (2001)
- [19] Celani A., Vergassola M., *Bacterial Strategies for Chemotaxis Response*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **107**, 4, 1391-1396 (2010)
- [20] Cercignani C., *Rarefied Gas Dynamics*, [Cambridge University Press], (2000)
- [21] Courant R., Hilbert D., *Methods of Mathematical Physics*, [Wiley-VCH] (2004),
- [22] Chen L. Y., Goldenfeld N., Oono Y., *Renormalization Group and Singular Perturbations: Multiple Scales, Boundary Layers, and Reductive Perturbation Theory*, Phys. Rev. E **54**, 1,(1996)
- [23] Clark D. A., Grant L. C., *The Bacterial Chemotactic Response Reflects a Compromise between Transient and Steady-state Behaviour*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **102**, 26 (2005)
- [24] Codling E. A., Plank M. J., Benhamou S., *Random Walks Models in Biology*, J. R. Soc. Interface **5**, 813-834 (2008)

- [25] De Gennes P. G., *Chemotaxis the Role of Internal Delays*, Eur Biophys. J. **33**, 691-693 (2004)
- [26] Erban R., Othmer H. G., *Taxis Equations for Ameboid Cells*, SIAM J. App. Math. **65**, 2, 361-391 (2004)
- [27] Erban R., Othmer H. G., *From Signal Trasduction to Spatial Pattern Formation in E.Coli: a Paradigm for Multiscale Modeling in Biology*, Multiscale Model. Simul. **3**, 2, 362-394 (2005)
- [28] Frisch U., *Turbulence*, [Cambridge University Press] (1995)
- [29] Goldstein S., *On Diffusion by Discontinuous Movements, and on the Telegraph Equation*, Quart. J. Mech. Appl. Math. **6**, 129-156 (1951),
- [30] Hillen T., Stevens A., *Hyperbolic Models for Chemotaxis 1-D*, Nonlinear Analysis: Real World Applications **1**, 3, 409-433 (2000)
- [31] Hinch E. J., *Perturbation Methods*, [Cambridge Texts in Applied Mathematics] (1991)
- [32] Horstmann D., *From 1970 until Present: the Keller-Segel Model in Chemotaxis and its Consequences*, SIAM J. App. Math. **57**, 4, 1044-1081 (1997)
- [33] Jasuja R., Lin Y., Trentham D. R., Khan S., *Response Turning in Bacterial Chemotaxis*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **96**, 11346-11351 (1999)
- [34] Kac M., *A Stochastic Model Related to the Telegrapher's Equation*, Rocky Mountain J. Math. **4**, 3, 497-509 (1974)
- [35] Kafri Y., Da Silveira R. A., *Steady-state Chemotaxis in E.Coli*, Phys. Rev. Lett. **100**, 23 (2008)
- [36] Keller E. F., Segel L. A., *Initiation of Slime Mold Aggregation View as an Instability*, J. Theor. Bio. **26**, 399-415 (1970)
- [37] Kundu P. K., Cohen I. M., *Fluid Mechanics*, [Elsevier Academic Press] (2004)

- [38] Larsen S. H., Reader R. W., Kort E. N., Tso W., Adler J., *Change in Direction of Flagellar Rotation is the Basis of the Chemotactic Responses in E. Coli*, Nature **249**, 74-77 (1974)
- [39] Locsei J. T., *Persistence of Direction Increases the Drift Velocity of Run and Tumble Chemotaxis*, J. Math. Biol. , (2007)
- [40] Lovely P. S., Dahlquist F. W., *Statistical Measures of Bacterial Motility and Chemotaxis*, J. Theor. Biol. **50**, 477-496 (1975)
- [41] Macnab R. M., *Bacterial Flagella Rotating in Bundles: a Study in Helical Geometry*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **74**, 221-225 (1977)
- [42] Macnab R. M., Koshland D. E. Jr, *The Gradient-Sensing Mechanism in Bacterial Chemotaxis*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **69**, 2509-2512 (1972)
- [43] Mazzino A., *Effective Correlation Times in Turbulent Scalar Transport*, Phys. Rev. E **56**, 5, (1997)
- [44] Morse P. M., Feshbach H., *Methods of Theoretical Physics*, [McGraw-Hill] (1953)
- [45] Murray J. D., *Mathematical Biology*, [Springer] (2003)
- [46] Nossal R., *Stochastic Aspect of Biological Locomotion*, J. Stat. Phys. **30**, 391-399 (1983)
- [47] Okubo A., Levin S. A., *Diffusion and Ecological Problems: Modern Perspectives*, [Springer] (2001)
- [48] Othmer H. G., Dunbar S. R., Alt W., *Models of Dispersal in Biological Systems*, J. Math. Biol. **26**, 263-298 (1988)
- [49] Patlak C. S., *Random Walk with Persistence and External Bias*, Bull. Math. Biophys. **15**, 311-338 (1953)
- [50] Pavliotis G. A., Stuart A. M., *Multiscale Methods Averaging and Homogenization*, [Springer Text in Applied Mathematics] (2008)
- [51] Perthame B., *PDE Models for Chemotactic Movements*, Appl. Math. **6**, (2004)

- [52] Purcell E. M., *Life at Low Reynolds Number*, Am. J. Phys. **45**, 1, (1977)
- [53] Risken H., *The Fokker-Planck Equation, Methods of Solution and Applications*, [Springer Series in synergetics] (1989)
- [54] Schnitzer M. J., *Theory of Continuum Random Walks and Applications to Chemotaxis*, Eur Biophys. J. **33**, 691-693 (1993)
- [55] Segall J. E., Block S. M., Berg H. C., *Temporal Comparison in Bacterial Chemotaxis*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **83**, 8987 (1986)
- [56] Silverman M., Simon M., *Flagellar Rotation and the Mechanism of Bacterial Motility*, Nature **249**, 73-74 (1974)
- [57] Stratonovich R. L., *Topics in the Theory of Random Noise*, [Gordon & Breach] (1963)
- [58] Tindall M. J., Porter S. L., Maini P. K., Gaglia G., Armitage J. P., *Overview of Mathematical Approaches Used to Model Bacterial Chemotaxis I: The Single Cell*, Bull. Math. Bio. **70**, 1525-1569 (2008)
- [59] Tindall M. J., Maini P. K., Porter S. L., Armitage J. P., *Overview of Mathematical Approaches Used to Model Bacterial Chemotaxis II: Bacterial Populations*, Bull. Math. Bio. **70**, 1570-1607 (2008)
- [60] Taylor G. I., *The Action of Waving Cylindrical Tails in Propelling Microscopic Organisms*, Proc. R. Soc. Lond. A **211**, 225-239 (1952)
- [61] Weiss G. H., *Aspects and Applications of the Random Walk*, [North Holland Press] (1994)
- [62] Van Kampen N. G. V., *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*, [North Holland Press] (1992)
- [63] Vergassola M., Villermaux E., Shraiman B. I., *'Infotaxis' as a Strategy for Searching Without Gradients*, Nature **445**, 25 (2007)
- [64] Vergassola M., Avellaneda M., *Scalar Transport in Compressible Flow*, Phys. D **106**, 148-166 (1997)