

Impatto di flusso e reotassi sul processo di aggregazione di organismi

Del Negro Marta, Greppi Enrico, Mensa Jacopo

29 marzo 2024

Indice

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Introduzione | 2 |
| 1.1 | Introduzione generale al problema | 2 |
| 1.2 | Osservazione fenomenologica, esigenza biomedica e relativa domanda | 2 |
| 1.3 | Modelli in letteratura | 3 |
| 2 | Modello Matematico | 4 |
| 3 | Analisi di stabilità | 6 |
| 3.1 | Assenza di Reotassi | 7 |
| 3.2 | Presenza di Reotassi | 7 |
| 3.3 | Diagrammi di biforcazione ed effetto del flusso non uniforme | 8 |
| 4 | Risultati e Simulazioni Numeriche | 10 |
| 4.1 | Autoaggregazione in flussi uniformi | 10 |
| 4.2 | La reotassi sopprime l'autoaggregazione | 10 |
| 4.3 | La reotassi accelera l'unificazione | 11 |
| 4.4 | Flussi non uniformi favoriscono l'aggregazione | 12 |
| 4.5 | La reotassi previene la disintegrazione dei clusters | 13 |
| 4.6 | Reotassi dipendente dalla densità ottimizza l'aggregazione | 14 |
| 5 | Moto degli spermatozoi | 15 |
| 5.1 | Flusso di Poiseuille in condotto rettangolare | 16 |
| 5.1.1 | Solo Reotassi | 16 |
| 5.1.2 | Inclusione dell'ovulo | 17 |
| 5.1.3 | Flusso variabile | 17 |
| 5.2 | Geometria curva e flusso Navier-Stokes | 17 |
| 6 | Conclusione | 19 |

1 Introduzione

1.1 Introduzione generale al problema

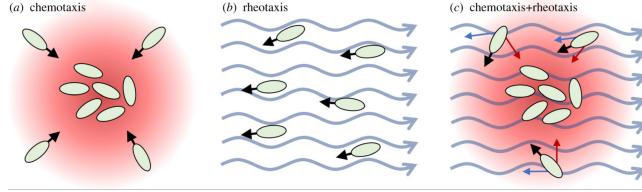


Figura 1: Meccanismi di chemiotassi e reotassi ([1])

La capacità di raggruppamento per una popolazione inizialmente dispersa può essere essenziale per il ciclo di vita di una qualsiasi specie. I benefici dell'aggregazione sono molteplici: una dinamica di gruppo può rendere le migrazioni più efficienti, la caccia e il nutrimento più fruttuosi, migliorare la riproduzione e fornire maggiore protezione dai predatori. In natura si assiste molto spesso alla formazione di aggregati in modo anche imprevedibile, guidati da un processo innato di auto-organizzazione. Un noto meccanismo che porta gli individui ad aggregarsi in clusters è la chemiotassi, definita come il movimento di cellule o organismi in risposta a gradienti di fattore chimico. La comunicazione chimica tra organismi è quasi onnipresente in natura e molto studiata da un punto di vista matematico in letteratura. Sia singole cellule che organismi più complessi sono capaci di rilevare sostanze chimiche, le quali sono trasportate anche per lunghe distanze e in ambienti sfavorevoli dal segnalatore al ricevitore. In una popolazione in cui gli individui secernono il feromone da cui sono attratti, più l'aggregato è grande, più produce attrattore e dunque maggiore sarà la tendenza a richiamare a sé individui. Affinchè il fenomeno di aggregazione avvenga devono tuttavia verificarsi le giuste condizioni. Innanzitutto, la popolazione deve essere abbastanza numerosa da garantire una quantità sufficiente di attrattore prodotto. Inoltre la popolazione deve avere una sensitività per l'attrattore non troppo bassa, in modo da riuscire a rilevarlo e muoversi verso le zone che ne sono più ricche. Per popolazioni disperse che vivono su grandi domini è interessante studiare quando queste condizioni sono rispettate.

In ambiente acquatico il processo di clustering diventa ancora più complicato, infatti l'esposizione a flussi forti e turbolenti impatta pesantemente sulla distribuzione della popolazione e sul trasporto del segnale chimico. Spesso si assiste ad una risposta reotattica da parte degli organismi, che tendono a riorientare l'asse del proprio corpo in relazione alla direzione della corrente. La reotassi si definisce positiva nel caso in cui l'organismo nuota controcorrente, tentando di mantenere la propria posizione in opposizione al flusso. È invece negativa se l'organismo nuota verso valle sfruttando la corrente per un movimento più veloce. I contributi di flusso e di reotassi aumentano dunque la complessità del fenomeno di raggruppamento. Infatti, mentre il flusso trasporta sia il fattore chimico che la popolazione, la reotassi è una caratteristica della sola popolazione, non dell'attrattore.

In [1] Painter modelizza matematicamente il fenomeno e analizza l'impatto di flusso e reotassi sulle dinamiche di popolazione e sulla capacità di formazione e mantenimento di uno stato raggruppato. Inizialmente svolgeremo un'analisi matematica qualitativa del suo modello, validandone i risultati con simulazioni numeriche sul software *COMSOL Multiphysics*. In seguito, applicheremo questo modello matematico allo studio bidimensionale del moto degli spermatozoi.

1.2 Osservazione fenomenologica, esigenza biomedica e relativa domanda

In natura moltissimi organismi adottano un comportamento reotattico per contrastare il flusso che li investe, dalle singole cellule e i batteri, fino a pesci appartenenti anche a scale dimensionali molto diverse (dalle larve di zebrafish fino agli squali balena). Studiare la dinamica di formazione di clusters e l'influenza che la reotassi ha sui processi di auto-organizzazione è quindi di forte interesse per la grande varietà di casi osservabili in natura, anche a scale molto diverse tra loro. Analizzare questi fenomeni inoltre può portare ad importanti risvolti pratici riguardanti la comprensione delle dinamiche degli ecosistemi e della fecondazione.

Nei mammiferi la reotassi svolge un ruolo essenziale nel processo riproduttivo, in particolare durante la fecondazione. Nel loro percorso negli organi riproduttivi femminili, gli spermatozoi incontrano diversi ambienti fisiologici e devono opporsi ad un flusso diretto nel verso contrario rispetto al loro

moto. Essi mostrano la capacità di farsi guidare attivamente verso l'ovulo da meccanismi di tipo differente.

E' evidente che la chemiotassi ricopre un importante ruolo di guida nelle immediate vicinanze dell'ovulo, ma non è del tutto chiaro quale meccanismo biologico mantenga gli spermatozoi nella corretta direzione di nuoto prima che essi risentano dell'attrazione chimica della cellula uovo. La complessa topologia uterina e delle tube di Fallopio e la lunga distanza percorsa, rendono improbabile che i gradienti chemiotattici locali guidino gli spermatozoi durante gli stadi iniziale e intermedio del processo di fecondazione. Alcuni studi suggeriscono che il trasporto dello sperma sia favorito dalle contrazioni muscolari dell'utero [15].

Una tesi molto accreditata e sostenuta da evidenze sperimentali è quella secondo cui la reotassi costituisca una guida biofisica a lunga distanza per gli spermatozoi [6], che esibiscono reotassi positiva. Questa caratteristica, fondamentale per la riproduzione sessuale, consente loro di nuotare attivamente controcorrente verso l'ovulo, seppur immersi in un fluido, quello interno alle tube di Fallopio, di cui non si conoscono bene le proprietà, ma che si presume essere mucoso [15].

Un altro meccanismo di migrazione ipotizzato è la termotassi, consistente nella risposta degli spermatozoi alle differenze di temperatura locali [2]. Questa ipotesi è stata però recentemente messa in discussione, in quanto è probabile che la termotassi sia inibita dalle correnti convettive che si formano in presenza di gradienti di temperatura [3].

La complessità del processo e la mancanza di dati quantitativi rende difficile valutare l'importanza dei vari meccanismi di navigazione proposti. In particolare, non è noto al momento come gli spermatozoi rispondano alle variazioni della velocità e della viscosità del fluido presente nell'ovidotto e di quanto tempo necessitino per adattarsi ai cambiamenti temporali del flusso [4].

1.3 Modelli in letteratura

In letteratura sono presenti diversi modelli continui per la chemiotassi. La maggior parte di questi sono estensioni del classico modello di Keller-Segel; in [7] Painter offre un quadro riassuntivo di alcune sue varianti, con relativa analisi di stabilità e proprietà analitiche. In [9] sono presentate alcune possibili applicazioni del modello di Keller Segel, che spaziano dallo studio dell'autoaggregazione di batteri e microorganismi (come il *Dictyostelium*) allo sviluppo embrionale, fino all'ecologia e alle scienze sociali.

La reotassi è invece spesso trattata tramite l'utilizzo di modelli discreti e individual based, che variano per la specifica applicazione di interesse. Ad esempio, in [16] è studiato il comportamento reotattico del *Bacillus Subtilis* determinandone la velocità media attraverso un approccio RTF (resistive force theory) abbinato ad un'equazione di tipo Fokker-Planck per la reorientazione. Un'altra possibilità è quella di realizzare modelli data-driven dove i parametri delle equazioni stocastiche utilizzate sono calibrati sperimentalmente. In [14] tale approccio è applicato al movimento degli zebrafish. I modelli continui che tengono conto contemporaneamente dei contributi di chemiotassi e reotassi sono pochi, quello di Painter ([1]) che studieremo in questo articolo è uno di questi.

Un caso interessante di modello matematico per il moto di spermatozoi è quello descritto in [4], valido per un singolo spermatozoo e focalizzato esclusivamente su flusso e reotassi. In questo articolo la dinamica dello spermatozoo è modellata da equazioni che regolano l'evoluzione temporale della sua posizione e orientazione. In generale, si è spesso cercato di descrivere il movimento degli spermatozoi verso l'ovulo attraverso l'utilizzo di modelli discreti, che tengono traccia del singolo gamete e della sua interazione col flusso, validati da prove di laboratorio. Ad esempio, in vari articoli ([10],[11] e [13]) il moto dello spermatozoo viene simulato in relazione all'autopropulsione generata dal suo flagello. In [12] è offerta una panoramica di alcuni modelli per il battito flagellare.

La scarsità di dati quantitativi e la difficoltà nel definire i diversi coefficienti sarà un problema per la descrizione tramite un modello continuo. Per modelli discreti che catturano il comportamento reotattico di singoli spermatozoi invece è molto più facile ottenere dati sperimentali e verificare l'accuratezza del modello. Inoltre sono pochi gli spermatozoi che raggiungono l'ovulo ed è solo uno a fecondarlo. Questi sono i principali motivi per cui finora ci si è concentrati sull'utilizzo di un modello discreto. L'utilizzo di un modello continuo per la densità di spermatozoi potrebbe rappresentare tuttavia una descrizione originale e alternativa del fenomeno ed offrire una prospettiva diversa, che consenta di cogliere alcune caratteristiche non riscontrabili con modelli discreti.

2 Modello Matematico

Il modello matematico che utilizzeremo è un'estensione del sistema di Keller-Segel, classico modello di reazione, convezione e diffusione utilizzato per processi di aggregazione chemiotattica. La scala del pattern rappresentante l'auto-organizzazione della popolazione sarà molto maggiore rispetto a quella di un singolo individuo. Il modello può essere derivato con un processo biased random walk di una particella, rappresentante un singolo individuo, che esegue salti istantanei in spazio [7].

Sia $u(x, \tau)$ la densità di particelle in x . Otteniamo un'equazione di evoluzione discreta in spazio e a tempo continuo per $u(x, \tau)$:

$$\frac{\partial u(x, \tau)}{\partial \tau} = T_{x-h}^+ u(x-h, \tau) + T_{x+h}^- u(x+h, \tau) - (T_x^+ + T_x^-)u(x, \tau)$$

dove T_x^\pm sono funzioni che modellano la probabilità per unità di tempo che ha una particella in x di saltare in $x \pm h$. Per il fenomeno della chemiotassi, è più probabile uno spostamento verso zone in cui la densità del fattore chimico $v(x, \tau)$ è maggiore. Sulla scorta di quanto presentato in [7] (Density-dependent sensitivity model M3), generalizziamo la funzione di probabilità per introdurre i termini di convezione legati a flusso e reotassi. Scegliamo allora, rispettivamente per u e per v :

$$\begin{aligned} T_x^\pm &= \left(1 - \frac{u(x \pm h)}{k_1}\right) \left(a(x \pm h) + b \cdot (v(x \pm h) - v(x))\right) \\ T_x^\pm &= c(x \pm h). \end{aligned} \quad (1)$$

Il passaggio al modello continuo in spazio si realizza considerando salti di lunghezza infinitesima, utilizzando sviluppi di Taylor e riscalando il tempo per avere un'elevata frequenza di salti ($\tau = \lambda t$ con $\lambda \rightarrow \infty$). I parametri macroscopici discendono quindi, in questo approccio, dalle specifiche regole microscopiche ($\lambda h^2 c(x) = d_v(x)$, $\lambda h^2 c'(x) = w(x)$ per $h \rightarrow 0$, e $\lambda \rightarrow \infty$, e così anche per gli altri).

Estendendo il procedimento a più dimensioni si ottiene il modello

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot [d_u \nabla u - \mathbf{w} u + \Phi(\mathbf{w}, u)u - u\alpha(1 - \frac{u}{k_1})\nabla v] + f(u) \\ \frac{\partial v}{\partial t} = \nabla \cdot [d_v \nabla v - \mathbf{w} v] + g(u, v) \end{cases} \quad (2)$$

dove $u(\mathbf{x}, t)$ è la densità di popolazione e $v(\mathbf{x}, t)$ la densità dell'attrattore chimico, definite in $\mathbf{x} \in \Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ e al tempo $t \in [0, T]$. d_u è il coefficiente di diffusione della densità di popolazione e d_v quello dell'attrattore chimico. Il flusso è descritto dal campo vettoriale $\mathbf{w}(\mathbf{x}, t)$. Il comportamento reotattico della popolazione è modellizzato dalla funzione $\Phi(\mathbf{w}, u)$. Tutti questi termini, nel nostro approccio di derivazione, discendono dalle funzioni a e c in (1).

Il parametro b in (1) modellizza la probabilità di spostamento verso zone con una maggiore concentrazione di attrattore. Il termine $1 - \frac{u}{k_1}$ in (1) tiene conto degli effetti di volume: descrive la probabilità di trovare spazio per spostarsi data una certa densità locale u .

Da questi ultimi due fattori deriva $u\alpha(1 - \frac{u}{k_1})\nabla v$ in (2), dove α è il coefficiente di attrazione chemiotattica e k_1 è un limite di densità. Questo termine rappresenta dunque la sensitività chemiotattica, che misura la forza della risposta al gradiente di concentrazione del fattore chimico, tenendo conto degli effetti di volume (volume filling).

In (2) inoltre è stato introdotto per v il termine di reazione $g(u, v) = \beta u - \gamma v$, che descrive, assumendo linearità, il processo di secrezione da parte degli individui (con coefficiente di proporzionalità β) e di degradazione spontanea (γ) dell'attrattore. Inoltre è stata inclusa nel modello la descrizione della crescita dei membri della popolazione. Questo diventa infatti necessario in sistemi in cui la formazione di pattern avviene su scale temporali simili o più lente di quelle relative alla crescita. Il termine di reazione $f(u)$ varia a seconda del sistema biologico considerato, noi assumiamo crescita logistica: $f(u) = ru(1 - \frac{u}{k_2})$.

Per la reotassi verranno utilizzate due forme della funzione $\Phi(\mathbf{w}, u)$:

$$(R1) \quad \Phi(\mathbf{w}, u) = \phi \mathbf{w}$$

$$(R2) \quad \Phi(\mathbf{w}, u) = \frac{\phi u^p}{k_3^p + u^p} \mathbf{w}.$$

ϕ è il coefficiente reotattico, che descrive il movimento degli organismi in relazione al flusso \mathbf{w} : controcorrente per $\phi > 0$ e concorde per $\phi < 0$. (R1) descrive una semplice relazione lineare tra sforzo reotattico e velocità del flusso. In questa semplificazione lineare, $\phi = 1$ implica una risposta compensatrice in cui il contributo del flusso è bilanciato dall'opposizione reotattica e la posizione della popolazione rimane fissa. Nel regime $0 < \phi < 1$ la popolazione si sposta in direzione del flusso pur opponendosi ad esso, mentre per $\phi > 1$ la risposta reotattica è così alta da permettere agli organismi di spostarsi in direzione opposta alla corrente.

(R2) estende questo comportamento introducendo una risposta reotattica che cresce con la densità locale della popolazione; in essa k_3 è il punto in cui si attiva il comportamento reotattico e p è il coefficiente di Hill.

Adimensionalizziamo il modello (2):

$$u = k_1 \hat{u}, \quad v = \beta k_1 \frac{\hat{v}}{\gamma}, \quad \mathbf{w} = \sqrt{\gamma d_v} \hat{\mathbf{w}}, \quad t = \frac{\hat{t}}{\gamma}, \quad \mathbf{x} = \sqrt{\frac{d_v}{\gamma}} \hat{\mathbf{x}}, \quad \hat{\alpha} = \frac{\alpha \beta k_1}{d_v \gamma}, \quad \delta = \frac{d_u}{d_v}, \quad U = \frac{k_2}{k_1}, \quad k = \frac{k_3}{k_1}, \quad \rho = \frac{r}{\gamma}.$$

Omettendo il cappello $\hat{\cdot}$ per semplicità di notazione, otteniamo:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \nabla \cdot [\delta \nabla u + (\Phi - \mathbf{w})u - \alpha(1-u)u \nabla v] + \rho u(1 - \frac{u}{U}) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \nabla \cdot [\nabla v - \mathbf{w}v] + u - v. \end{aligned} \quad (3)$$

Con (R1) $\Phi = \phi \mathbf{w}$ e (R2) $\Phi = \frac{\phi u^p}{k^p + u^p} \mathbf{w}$.

In seguito considereremo come dominio spaziale Ω un semplice intervallo 1D di lunghezza L_x o un rettangolo $L_x \times L_y$, con dimensioni scelte appositamente molto più grandi rispetto alla lunghezza caratteristica dei clusters. Quando non specificato considereremo condizioni al bordo periodiche, che evitano aggregazioni dovute alla presenza del bordo e contemporaneamente garantiscono la conservazione della massa della popolazione. Studieremo quindi le dinamiche del modello (3) variando i seguenti parametri:

- campo di velocità del flusso $\mathbf{w}(\mathbf{x}, t)$
- coefficiente di sensitività chemiotattica α , che vedremo essere una misura della forza del meccanismo di aggregazione
- coefficiente reotattico ϕ
- U misura della dimensione complessiva della popolazione e valore per cui essa è dispersa.

Infine, per studiare il moto degli spermatozoi, abbiamo esteso il modello (3) introducendo un'equazione per la densità $c(\mathbf{x}, t)$ di un secondo chemioattrattore, prodotto stavolta dall'ovulo. Come nei modelli di Keller-Segel abbiamo incluso il gradiente di c nel termine di sensitività chemiotattica nell'equazione per u , con coefficiente β . Inoltre abbiamo aggiunto un termine di morte per gli spermatozoi, con tasso ϵ .

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \nabla \cdot [\delta \nabla u + (\Phi - \mathbf{w})u - (1-u)u(\alpha \nabla v + \beta \nabla c)] - \epsilon u \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \nabla \cdot [\nabla v - \mathbf{w}v] + u - v. \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= \nabla \cdot [d \nabla c - \mathbf{w}c] - \zeta c + \eta \cdot ov(\mathbf{x}). \end{aligned} \quad (4)$$

Abbiamo supposto che c sia prodotto solamente nella regione occupata dall'ovulo $ov(x)$. I restanti termini sono interpretabili in modo equivalente a quelli presenti nell'equazione per v .

3 Analisi di stabilità

Lo stato stazionario omogeneo del modello (3) è la soluzione costante del sistema

$$\begin{cases} \rho u(1 - \frac{u}{U}) = 0 \\ u - v = 0. \end{cases}$$

(U, U) è quindi lo stato stazionario omogeneo positivo. Nel caso in cui la crescita della popolazione sia nulla ($\rho = 0$), lo stato omogeneo stazionario è determinato dalla densità iniziale media di popolazione, che denoteremo sempre con U . U rappresenta quindi un valore di densità per cui la popolazione è dispersa e definiremo la popolazione come raggruppata in un cluster in posizione \mathbf{x} e al tempo t se $u(\mathbf{x}, t) \geq 4U$.

In seguito, verranno utilizzate condizioni iniziali $u_0(\mathbf{x})$ e $v_0(\mathbf{x})$ sia rappresentanti la popolazione dispersa e distribuita uniformemente ($u_0(\mathbf{x}) = U$) sia raggruppata in clusters ($u_0(\mathbf{x}) > 4U$ in alcune regioni di Ω).

Eseguiamo ora l'analisi della stabilità lineare del modello adimensionale (3) per lo stato omogeneo stazionario (U, U) .

Introduciamo le perturbazioni infinitesime $\tilde{u}(x, t)$, $\tilde{v}(x, t)$ e, per semplicità, consideriamo un dominio spaziale unidimensionale infinito, flusso uniforme $\mathbf{w}(x, t) = w$ e relazione reotattica lineare (R1). Ricordiamo che (U, U) è costante in tempo e spazio ($\partial_x U = 0$ e $\partial_t U = 0$).

Studiando il modello per perturbazioni infinitesime intorno all'equilibrio, $u(x, t) = U + \tilde{u}(x, t)$ e $v(x, t) = U + \tilde{v}(x, t)$, otteniamo

$$\begin{aligned} \partial_t \tilde{u} &= \partial_x [\delta \partial_x \tilde{u} - w(\phi - 1) \partial_x \tilde{u} - \alpha(1 - U)U \partial_x \tilde{v} - \alpha(\tilde{u} - 2\tilde{u}U - \tilde{u}^2) \partial_x \tilde{v}] - \rho(\tilde{u} + \frac{\tilde{u}^2}{U}) \\ \partial_t \tilde{v} &= \partial_x [\partial_x \tilde{v} - w\tilde{v}] + (U + \tilde{u}) - (U + \tilde{v}). \end{aligned}$$

Tutti i termini quadratici o di ordine superiore nelle perturbazioni sono infinitesimi di ordine superiore, quindi trascurabili nello studio di analisi di stabilità lineare.

Abbiamo allora

$$\begin{cases} \tilde{u}_t = \delta \frac{\partial}{\partial x^2} \tilde{u} - w(\phi - 1) \frac{\partial}{\partial x} \tilde{u} - \alpha(1 - U)U \frac{\partial}{\partial x^2} \tilde{v} - \rho \tilde{u} \\ \tilde{v}_t = \frac{\partial}{\partial x^2} \tilde{v} - w \frac{\partial}{\partial x} \tilde{v} + \tilde{u} - \tilde{v}. \end{cases} \quad (5)$$

Esprimiamo le perturbazioni in serie di Fourier come $\tilde{u}(x, t) = \sum_k \bar{u}(t) e^{ikx}$ e $\tilde{v}(x, t) = \sum_k \bar{v}(t) e^{ikx}$, dove k è il numero d'onda spaziale. Ogni cluster sarà caratterizzato da una determinata lunghezza d'onda, inversamente proporzionale a k .

Studiamo allora la stabilità in funzione dei numeri d'onda. Sostituendo $\bar{u}(t) e^{ikx}$ e $\bar{v}(t) e^{ikx}$ in (5) si ottiene, per la prima equazione,

$$e^{ikx} \frac{\partial \bar{u}}{\partial t} = -e^{ikx} \delta k^2 \bar{u} + e^{ikx} ik\omega(\phi - 1) \bar{u} + e^{ikx} \alpha(1 - U)U k^2 \bar{v} - e^{ikx} \rho \bar{u}.$$

La seconda equazione diventa invece

$$e^{ikx} \frac{\partial \bar{v}}{\partial t} = -e^{ikx} k^2 \bar{v} - e^{ikx} ikw \bar{v} + e^{ikx} \bar{u} - e^{ikx} \bar{v}.$$

Semplificando e^{ikx} in entrambe le equazioni troviamo il sistema

$$\begin{cases} \frac{\partial \bar{u}}{\partial t} = (-\delta k^2 + ik\omega(\phi - 1) - \rho) \bar{u} + \alpha(1 - U)U k^2 \bar{v} \\ \frac{\partial \bar{v}}{\partial t} = (-k^2 - ikw - 1) \bar{v} + \bar{u}. \end{cases}$$

L'analisi della stabilità lineare standard dello stato stazionario omogeneo (U, U) , equivale allo studio della stabilità di quest'ultimo sistema lineare di equazioni differenziali ordinarie. La relativa matrice è

$$S = \begin{pmatrix} -\delta k^2 - \omega(1 - \phi)ik - \rho & \alpha U(1 - U)k^2 \\ 1 & -k^2 - \omega ik - 1 \end{pmatrix} \quad (6)$$

Il fenomeno di autoaggregazione può verificarsi solo se (U, U) è un equilibrio instabile. Per l'instabilità è necessario che S abbia almeno un autovalore σ con parte reale positiva per qualche numero

d'onda ammissibile. Notiamo che per il dominio considerato tutti i numeri reali positivi sono numeri d'onda ammissibili. Sia $\max(\operatorname{Re}(\sigma))$ la massima parte reale degli autovalori tra tutti i numeri d'onda ammissibili, allora si ha instabilità per $\max(\operatorname{Re}(\sigma)) > 0$. Inoltre il valore di $\max(\operatorname{Re}(\sigma))$ può essere interpretato come una misura del tasso di crescita del cluster, cioè di quanto velocemente si formano gli aggregati a partire da una distribuzione quasi uniforme. Nel caso di instabilità, il numero d'onda k_c caratterizzante i clusters è il numero d'onda tale per cui si ha $\max(\operatorname{Re}(\sigma))$.

3.1 Assenza di Reotassi

Inizialmente analizziamo il caso in assenza di reotassi: $\phi = 0$.

Impostando l'equazione caratteristica per gli autovalori di (6), otteniamo

$$\sigma_{1,2} = \frac{1}{2} \left[s_{11} + s_{22} \pm \sqrt{(s_{11} + s_{22})^2 - 4(s_{11}s_{22} - s_{12}s_{21})} \right], \quad \text{con } s_{ij} = [S]_{(i,j)}.$$

Abbiamo $\operatorname{Re}(s_{11} + s_{22}) < 0$, dunque studiando la parte reale dell'autovalore maggiore concludiamo che si ha instabilità per

$$|\operatorname{Re}(s_{11} + s_{22})| < \sqrt{(s_{11} + s_{22})^2 - 4(s_{11}s_{22} - s_{12}s_{21})}.$$

Elevando ambo i membri al quadrato e sviluppando i calcoli, si arriva alla disequazione

$$k^4\delta + k^2(\delta + \rho - \alpha U(1 - U)) + \rho < 0. \quad (7)$$

Con la sostituzione $x = k^2$ la disequazione diventa di secondo grado. Quest'ultima ammette soluzioni $x \in \mathbb{R}$ se il discriminante è positivo, ovvero se

$$\alpha > \frac{\delta + \rho + 2\sqrt{\delta\rho}}{U(1 - U)} \quad \vee \quad \alpha < \frac{\delta + \rho - 2\sqrt{\delta\rho}}{U(1 - U)}.$$

La seconda è da escludere perché per tale condizione non esistono $k \in \mathbb{R}$ soddisfacenti (7). La condizione per l'instabilità, $\max(\operatorname{Re}(\sigma)) > 0$, corrisponde allora in questo caso alla condizione necessaria e sufficiente

$$\alpha > \alpha^* = \frac{\delta + \rho + 2\sqrt{\delta\rho}}{U(1 - U)}. \quad (8)$$

Questa forma della condizione di instabilità è particolarmente utile in quanto ci permetterà di usare α come parametro di biforcazione. Se la relazione (8) è soddisfatta e le assunzioni precedenti sono valide, allora la popolazione inizialmente dispersa si organizzerà in clusters separati dalla lunghezza d'onda caratteristica, coincidente con k_c^{-1} . La condizione (8) ci dice che il fenomeno di autoaggregazione è possibile solo se valgono le seguenti condizioni fisiche:

1. la risposta chemiotattica è sufficientemente forte
2. la popolazione produce una quantità sufficientemente alta di attrattore chimico
3. la popolazione è sufficientemente numerosa.

Infatti, ricordando che $\hat{\alpha} = \frac{\alpha\beta k_1}{d_v\gamma}$, la 1. e la 2. seguono rispettivamente da α (coefficiente dimensionale di attrazione chemiotattica) e β (coefficiente dimensionale di produzione dell'attrattore) sufficientemente alti. La condizione 3. invece è legata ad U (misura della dimensione complessiva della popolazione) che non deve essere eccessivamente bassa. La condizione (8) identifica quindi due regimi differenti: $\alpha > \alpha^*$ regime di forte chemiotassi, in cui la comunicazione chimica è sufficientemente forte da indurre autoaggregazione, e $\alpha < \alpha^*$ regime di debole chemiotassi, in cui non si ha la formazione di clusters. Ne consegue che α sarà la misura della forza del meccanismo di instabilità chemiotattico. Notiamo che la presenza del flusso w non influisce sulla condizione di instabilità.

3.2 Presenza di Reotassi

Includiamo ora la reotassi nell'analisi di stabilità: $\phi \neq 0$. In questo caso è più difficile ottenere una condizione esplicita per l'instabilità.

La stabilità è quindi analizzata utilizzando delle curve di stabilità neutrali, ossia le curve identificate

dall'equazione $Re(\sigma) = 0$. Esse individuano le zone in cui si ha instabilità nel piano delle variabili utilizzate. Le curve di stabilità sono determinate da

$$(\omega\phi)^2 = -\frac{\delta k^4 + (\delta + \rho - \alpha U(1 - U))k^2 + \rho)(\delta + 1)\mu^2 + 1 + \rho)^2}{k^2(k^2 + 1)(\delta k^2 + \rho)}. \quad (9)$$

Scegliendo k^2 come variabile indipendente in (9), l'equazione determina l'esistenza di numeri d'onda instabili per una data combinazione di flusso-reotassi $\omega\phi$. Le curve della famiglia (9) individuano infatti nel piano $(k^2, |\omega\phi|)$ le regioni tali per cui $\max(Re(\sigma))$ è positivo (figura 3).

Nel caso in cui la crescita della popolazione sia trascurabile ($\rho = 0$) e il dominio sia infinito, una condizione necessaria e sufficiente per l'instabilità è ancora determinata da (8), indipendentemente dal valore di $\omega\phi$. Concludiamo dunque che l'autoaggregazione rimane possibile, anche quando includiamo il comportamento reotattico. Inoltre notiamo che non vi è alcuna espansione del regime dei parametri in cui può verificarsi il clustering: il regime di chemiotassi debole, $\alpha < \alpha^*$, rimane insufficiente per indurre l'autoaggregazione di una popolazione inizialmente dispersa.

Osserviamo che con l'aumentare di $|\omega\phi|$ l'intervallo dei numeri d'onda instabili si restringe a valori sempre più piccoli (figura 2a). La restrizione dei numeri d'onda instabili si riflette dunque sulla formazione di soli clusters caratterizzati da lunghezze d'onda elevate e a rate di crescita $\max(Re(\sigma))$ lento.

Includendo il termine di crescita della popolazione, $\rho > 0$, dall'analisi delle curve (9) emerge l'esistenza di una soglia critica $|\omega\phi|^*$, al di sopra della quale l'autoaggregazione non è mai possibile. In questo caso la reotassi impedisce l'autoaggregazione anche in scenari di forte chemiotassi (figura 2b).

3.3 Diagrammi di biforcazione ed effetto del flusso non uniforme

Inoltre, è stata rilevata l'esistenza di un secondo valore critico per il coefficiente α . Se la popolazione è inizialmente raggruppata in clusters esiste un valore α^{**} al di sotto del quale si ha un annullamento del pattern e la popolazione torna ad essere dispersa e distribuita in modo omogeneo. Non siamo riusciti ad ottenere analiticamente il valore di α^{**} , ma ne abbiamo determinato l'esistenza numericamente, visualizzando i risultati di diverse simulazioni. In particolare, abbiamo definito i diagrammi di biforcazione in figura 4 simulando il modello (3) in un dominio monodimensionale per diversi valori di α . In prima battuta, con flusso uniforme e reotassi assente, siamo partiti da una condizione iniziale dispersa, simulando per tempi lunghi fino a raggiungere la soluzione stazionaria. Come previsto da (8), per $\alpha > \alpha^*$, la soluzione stazionaria diventa non omogenea. Lo stato stazionario non uniforme del ramo superiore così ottenuto è stato riprodotto come somma di gaussiane in spazio e considerato come nuova condizione iniziale. Simulando ora per α decrescente, per tempi lunghi, si è determinato il ramo per $\alpha < \alpha^*$. Tale ramo, inizialmente non omogeneo, diventa instabile per $\alpha < \alpha^{**}$ e la soluzione stazionaria stabile torna ad essere omogenea (popolazione dispersa). Per studiare l'effetto del flusso sui diagrammi di biforcazione abbiamo ripetuto il procedimento utilizzando un flusso uniforme diretto verso destra, interrotto da una regione centrale con flusso più lento. Abbiamo analizzato i casi di assenza di reotassi ($\phi = 0$) e presenza di reotassi compensatrice ($\phi = 1$). Dall'analisi dei diagrammi di biforcazione (figura 3) relativi al parametro α , si nota sempre la creazione di un ciclo di isteresi nel meccanismo di autoaggregazione chemiotattica.

In caso di flusso non uniforme e assenza di reotassi, l'equilibrio omogeneo stazionario U diventa instabile quando si raggiunge un valore soglia α^* che risulta essere più basso di quello relativo al caso di flusso uniforme.

Si conclude dunque che un flusso non uniforme permette la formazione di clusters anche in regime di debole chemiotassi. I clusters così ottenuti si mantengono anche quando si torna ad un flusso uniforme, per la stabilità del ramo superiore del diagramma di biforcazione. Rimanendo in presenza di flusso non uniforme, ma includendo reotassi compensativa, si nota che tale effetto è vanificato, infatti il threshold α^* torna ad assestarsi allo stesso valore riscontrato nel caso di flusso uniforme, quindi sulla soglia tra chemiotassi debole e forte. Di nuovo, la formazione di clusters è possibile solo in regime di forte chemotassi.

In conclusione, con il modello utilizzato, il parametro di biforcazione α consente un pieno controllo sulla distribuzione, dispersa oppure organizzata in clusters, della popolazione.

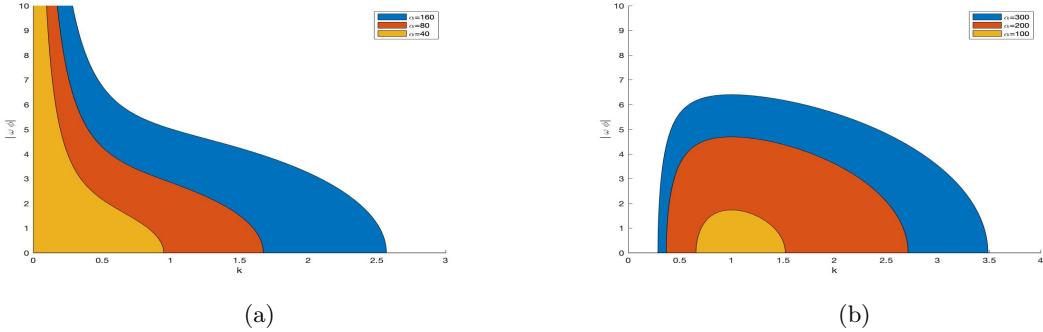


Figura 2: Curve di stabilità neutrali che indicano l’intervallo di numeri d’onda instabili per particolari combinazioni di ω e ϕ : le aree di piano colorate indicano la possibilità di autoaggregazione per lo stato stazionario omogeneo. L’immagine (a) contiene le curve di stabilità corrispondenti a crescita nulla della popolazione ($\rho = 0$) e a tre diversi valori di α . Nell’immagine (b) sono rappresentate le curve neutrali nel caso di crescita logistica della popolazione ($\rho = 1$), per tre valori di α . Qui stiamo considerando $\delta = 1$ e $U = 0.05$.

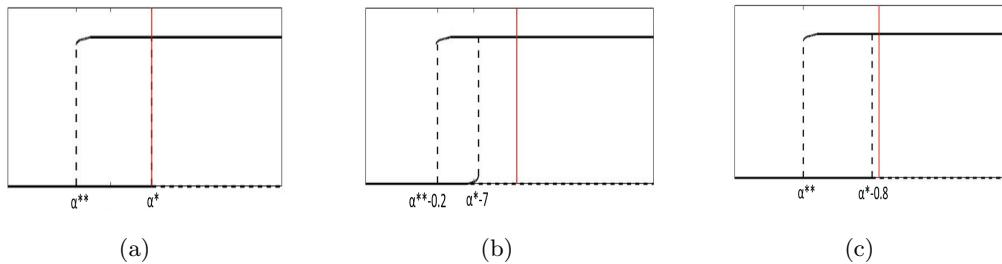


Figura 3: Diagrammi di biforcazione determinati numericamente. In ascissa α e in ordinata $\hat{u} = \max_{x \in \Omega}(u_s) - \min_{x \in \Omega}(u_s)$, con $u_s(x)$ soluzione di equilibrio stazionario. Lo stato stazionario è stabile per linee continue e instabile per le tratteggiate. Per $\hat{u} = 0$ la popolazione è dispersa, per $\hat{u} > 0$ è raggruppata in clusters. La linea rossa separa i regimi di debole e forte chemiotassi. (a) flusso uniforme e reotassi assente ($\phi = 0$); (b) flusso uniforme, interrotto da una regione centrale in cui il flusso è più lento, e reotassi assente ($\phi = 0$) ; (c) come in (b) ma con reotassi compensativa ($\phi = 1$) .

4 Risultati e Simulazioni Numeriche

Abbiamo eseguito diverse simulazioni utilizzando il software *COMSOL Multiphysics* in domini monodimensionali e bidimensionali e con diverse condizioni di flusso per investigare il ruolo della reotassi nella formazione e nel mantenimento di clusters.

4.1 Autoaggregazione in flussi uniformi

Inizialmente abbiamo simulato il modello (3) su un dominio unidimensionale con flusso costante $w = \omega \geq 0$ ed escludendo la reotassi ($\phi = 0$). In queste condizioni, l'analisi di stabilità lineare prevede che si verifichi il fenomeno dell'autoaggregazione quando la condizione (8) è rispettata. Nelle figure 4b si può osservare che, in un regime di forte chemiotassi, una popolazione inizialmente dispersa si organizza in clusters separati da una lunghezza d'onda caratteristica. Confrontando il caso in assenza di flusso (figura 4a, a sinistra) con il caso di flusso uniforme (figura 4a, a destra), notiamo che un flusso uniforme non altera la condizione (8), ma risulta semplicemente in un trasporto dei clusters verso valle.

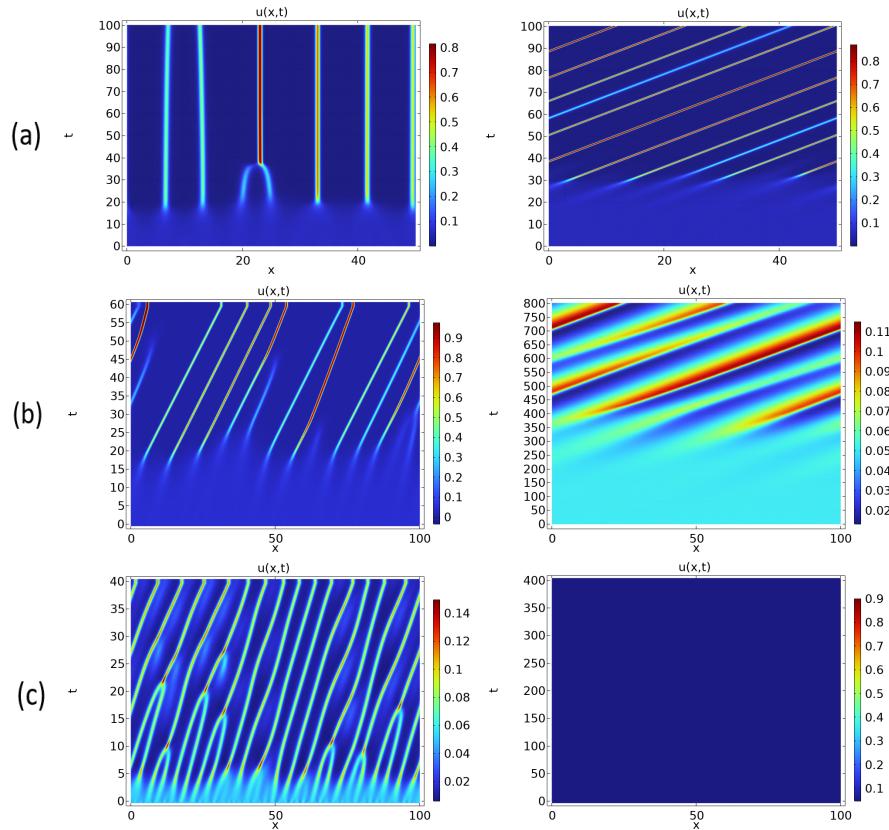


Figura 4: Simulazione di aggregazione in dominio monodimensionale $L=[0,40]$ in condizioni di flusso uniforme. Per tutte le simulazioni abbiamo considerato densità iniziali disperse, $u_0(x) = U$ e $v_0(x) = U + \epsilon(x)$, con $U = 0.05$ stato stazionario omogeneo e $\epsilon(x)$ perturbazione randomica.

(a): aggregazione in regime di forte chemiotassi ($\alpha = 60$), assenza di reotassi ($\phi = 0$) e crescita nulla ($\rho = 0$). In assenza di flusso ($\omega = 0$) (sinistra) e in presenza di flusso uniforme ($\omega = 1$) (destra).

(b): aggregazione in regime di forte chemiotassi ($\alpha = 60$), reotassi compensativa ($\phi = 1$) e crescita nulla ($\rho = 0$). Flusso uniforme debole ($\omega = 1$) (sinistra) e forte ($\omega = 4$) (destra).

(c): come (b) ma con tasso di crescita non nullo ($\rho = 1$) e regime di forte chemiotassi ($\alpha = 150$).

4.2 La reotassi sopprime l'autoaggregazione

Come già osservato, quando si include la reotassi nel modello ($\phi \neq 0$), la condizione (8) rimane necessaria affinché l'autoaggregazione si verifichi. Quando si trascura il tasso di crescita della popolazione

$(\rho = 0)$, la condizione di instabilità per l'autoaggregazione risulta essere anche sufficiente (sotto l'ipotesi di dominio infinito). Queste considerazioni suggeriscono che la presenza della reotassi non impedisce alla popolazione dispersa di organizzarsi in gruppi. La reotassi però sopprime l'autoaggregazione riducendo drasticamente il tasso di crescita dei clusters e aumentando la lunghezza d'onda caratteristica. Si può osservare quanto appena affermato confrontando le due immagini contenute nella figura 4b; in particolare, si noti la differenza degli ordini di grandezza temporali precedenti la formazione di clusters, in presenza di reotassi compensativa ($\phi = 1$) e flusso debole (fig.4b, a sinistra) o flusso forte (fig.4b, a destra).

Flussi più forti allontaneranno il fattore chimico più rapidamente dall'aggregato in formazione, riducendone il potenziale attrattivo e ritardando così la sua crescita.

Si noti infine che seppur si abbia reotassi compensatrice, i clusters non sono in grado di mantenere la propria posizione fissa nel tempo. Questo è legato al fatto che le dimensioni del cluster influiscono sulla sua stazionarietà, ma ciò verrà meglio descritto in seguito.

L'inclusione di un tasso di crescita della popolazione ($\rho > 0$) impedisce l'autoaggregazione al di sopra di una certa combinazione di flusso e reotassi, anche in un regime di forte chemiotassi. Le simulazioni mostrano infatti che in presenza di un tasso di crescita non nullo e reotassi compensativa, un flusso forte (fig.4c, a destra) è capace di sopprimere la formazione di clusters mentre un flusso debole (fig.4c, a sinistra) la consente.

Riassumendo, in base alle simulazioni effettuate, la reotassi risulta essere controproducente per la formazione di aggregati tramite il fenomeno della chemiotassi.

4.3 La reotassi accelera l'unificazione

Consideriamo ora il comportamento della popolazione a seguito dell'aggregazione, analizzando come il flusso e la reotassi alterano le dinamiche dei clusters una volta formatisi. Si noti che stiamo assumendo che il tasso di crescita della popolazione sia trascurabile ($\rho = 0$) sulla scala temporale dell'aggregazione. In assenza di reotassi ($\phi = 0$), l'autoaggregazione dovuta a chemiotassi è caratterizzata da una serie di eventi di unificazione, in cui aggregati vicini sono attratti gli uni dagli altri e si fondono, originando un più piccolo numero di clusters di dimensioni maggiori. Il tempo necessario perché la popolazione evolva in un unico cluster, definito tempo di unificazione, può essere irrealisticamente lungo sotto l'effetto della sola chemiotassi. Nell'immagine a sinistra in figura 5a si osserva infatti che nessuno dei clusters formati si fonde prima della fine della simulazione.

Quando si include la reotassi, il processo di unificazione è decisamente accelerato. Questo si può osservare nell'immagine a destra in figura 5a, relativa ad una simulazione con reotassi sottocompensatrice ($\phi = 0.5$), in cui si nota la fusione di alcuni aggregati in gruppi di dimensione maggiore. Tale tendenza è ulteriormente amplificata in caso di reotassi compensativa ($\phi = 1$), nell'immagine a sinistra di figura 5b si osserva infatti che dopo un certo tempo tutti i clusters confluiscono in uno solo. In quest'ultimo caso il tempo di unificazione è addirittura minore della durata della simulazione.

Questa accelerazione del processo di unificazione deriva dal fatto che lo stesso contributo reotattico agisce in modo diverso su aggregati di dimensioni differenti. Un cluster di dimensioni maggiori sarà in grado di mantenere la propria posizione in maniera più efficace rispetto ad uno più piccolo, che sarà invece trasportato verso valle e tenderà ad unirsi ad altri più grandi. Abbiamo riscontro di questo nell'immagine a destra in figura 5b, risultato di una simulazione in cui la popolazione iniziale non è dispersa, come nelle precedenti, ma suddivisa in tre clusters di massa diversa. Nonostante il contributo reotattico sia tale da mantenere teoricamente la posizione di ogni aggregato fissa nel tempo ($\phi = 1$), si nota che i clusters di piccole dimensioni sono fortemente influenzati dal flusso, quelli di medie dimensioni meno e quelli di grandi dimensioni poco o nulla. Nel tempo gli aggregati si fondono in un unico grande gruppo che rimane praticamente stazionario.

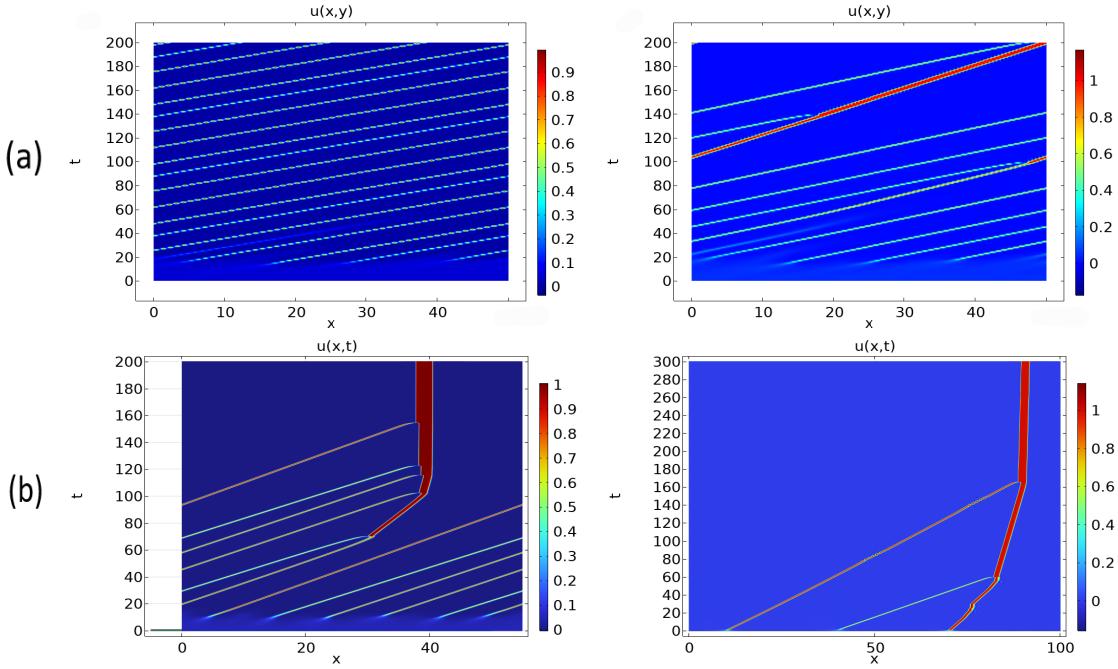


Figura 5: Simulazione dell’evoluzione della densità di popolazione in dominio monodimensionale $L = [0,50]$ (asse x dominio spaziale, asse y evoluzione temporale), in condizioni di crescita nulla ($\rho = 0$), regime di forte chemiotassi ($\alpha = 80$) e flusso debole ($\omega = 1$). Le due figure in (a) e la figura a sinistra in (b) sono simulate a partire da popolazione dispersa e reotassi assente, sottocompensativa e compensativa (rispettivamente $\phi = 0, 0.5, 1$). La figura (b) a destra è ottenuta invece partendo da una popolazione iniziale costituita da tre clusters modellizzati come gaussiane centrate in 10, 40 , 70 e di massa 0.75 , 0.5 , 1 rispettivamente, in regime di reotassi compensativa ($\phi = 1$).

Il diverso comportamento dei gruppi in base alla loro dimensione deriva dalla distribuzione del chemioattrattore rispetto all’aggregato. In un gruppo piccolo e concentrato la discrepanza tra le posizione del gruppo e quella del suo pennacchio attrattivo è massimizzata e il gruppo finisce per inseguire l’attrattore verso valle. Un cluster di grandi dimensioni invece mostra una significativa sovrapposizione col proprio pennacchio attrattivo, minimizzando dunque la tendenza a migrare.

In definitiva, la reotassi favorisce notevolmente il fenomeno di unificazione e, in regime reotattico, la maggiore dimensione di un cluster ne facilita il mantenimento della posizione contro il flusso.

4.4 Flussi non uniformi favoriscono l’aggregazione

Consideriamo ora il caso di un flusso non uniforme, in particolare un flusso uniforme temporaneamente interrotto da un vortice (figura 6a). In assenza di chemiotassi ($\alpha = 0$) e di reotassi ($\phi = 0$), abbiamo già visto come un flusso uniforme non sia in grado di portare all’aggregazione (figura 6b , sopra). La successiva formazione di un vortice origina una moderata aggregazione (figura 6b , sotto), seppur la popolazione rimanga essenzialmente dispersa (la densità rimane al di sotto della soglia $u = 4U$ che identifica un cluster).

L’introduzione di debole chemiotassi ($\alpha = 10$), porta invece alla formazione di un cluster (figura 6c, sotto) : la modesta aggregazione causata dal flusso non uniforme viene infatti amplificata dal fenomeno della chemiotassi e la popolazione si organizza in un agglomerato, in grado di persistere anche quando il flusso torna ad essere uniforme (figura 6d, sotto).

Un flusso non uniforme permette dunque la formazione di clusters in situazioni in cui un flusso uniforme non la consentirebbe. Includendo infine reotassi compensativa ($\phi = 1$), si nota che i clusters generati dal vortice vengono soppressi (figura 6e).

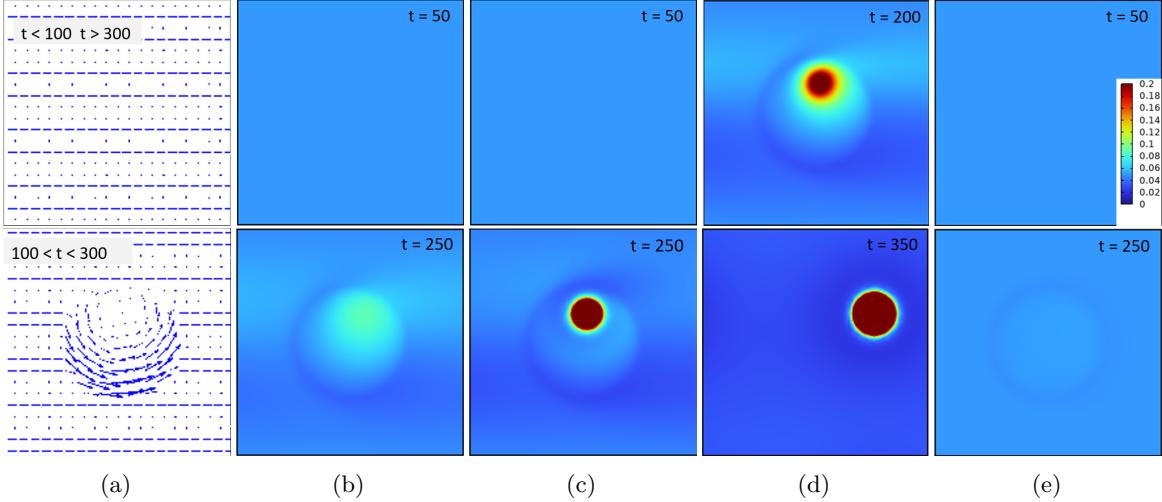


Figura 6: Simulazione in dominio quadrato $[-20, 20] \times [-20, 20]$ a partire da popolazione dispersa $u_0(x, y) = U$ e $v_0(x, y) = U + \epsilon(x, y)$ con $U = 0.05$, crescita nulla ($\rho = 0$) e $\delta = 1$. (a): campo di flusso uniforme per $t \geq 100$, $t \leq 300$ e non uniforme per tempi intermedi. (b): aggregazione in assenza di chemotassi e reotassi ($\phi = \alpha = 0$). (c) e (d) : aggregazione in regime di debole chemotassi ($\alpha = 10$) e in assenza di reotassi ($\phi = 0$) per più istanti temporali. (e): aggregazione in regime di debole chemotassi ($\alpha = 10$) e reotassi compensativa ($\phi = 1$).

Il fatto che flussi non uniformi favoriscono la formazione di clusters è attribuito al comportamento di isteresi nel meccanismo di autoaggregazione chemiotattica di cui abbiamo discusso precedentemente. Abbiamo dunque un riscontro di quanto affermato nell'analisi di stabilità. Riassumendo, un flusso non uniforme favorisce la formazione di aggregati anche in situazioni di debole chemotassi se la reotassi è assente; se la si include tale effetto è vanificato.

4.5 La reotassi previene la disintegrazione dei clusters

Quanto detto nella sezione precedente sottolinea un potenziale beneficio legato a flussi variabili, che viene meno quando si introduce reotassi. Mostriamo invece adesso, tramite i risultati delle simulazioni effettuate, una conseguenza distruttiva della presenza di un flusso variabile, neutralizzata dalla reotassi. Per farlo consideriamo un campo di flusso $\mathbf{w}(\mathbf{x}, t)$ quasi realistico (non uniforme e variabile nel tempo), estratto dal database oceanico HYCOM e parametrizzato da ω , che rappresenta il modulo della velocità massima. Consideriamo come condizione iniziale un cluster circolare e osserviamo come si modifica nel tempo, in regime di debole chemotassi ($\alpha = 15$), al variare della velocità del flusso ω . In assenza di reotassi ($\phi = 0$), si nota che, all'aumentare della velocità del flusso ω , il cluster tende ad allontanarsi sempre di più dalla sua posizione iniziale e a disgregarsi nel tempo, fino ad arrivare allo smembramento totale in condizioni di flusso forte (figure 7a e 7b).

Includendo reotassi compensativa ($\phi = 1$) al caso di flusso forte, la simulazione mostra che il cluster mantiene posizione e forma pressoché invariate nel tempo (figura 7c). Riducendo poi la componente reotattica ($\phi = 0.75$), il cluster subisce un leggero spostamento e deformazione, rimanendo tuttavia localizzato attorno alla sua posizione iniziale (figura 7d).

Si conclude dunque che la reotassi è in grado di contrastare la tendenza a disintegrare clusters preesistenti da parte di flussi non stazionari e non uniformi. Il livello di contributo reotattico richiesto da un cluster per mantenere la propria integrità è tuttavia influenzato dalla forza del flusso: maggiore è tale forza, maggiore sarà la reotassi necessaria a preservarlo.

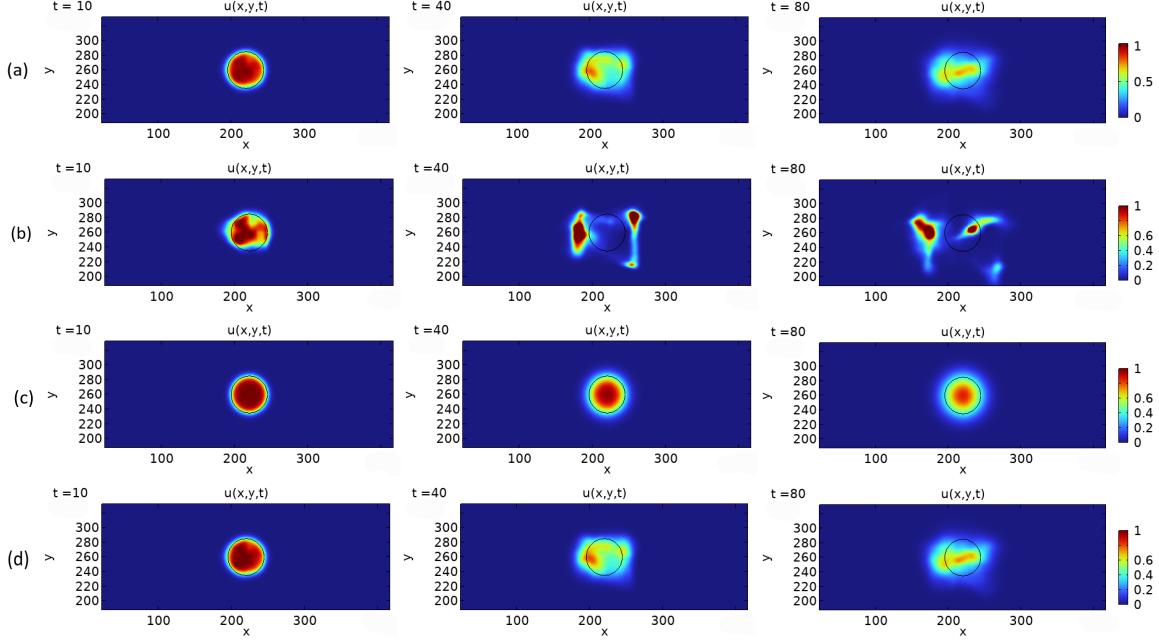


Figura 7: Simulazione in un dominio rettangolare $\Omega = [0, 440] \times [0, 520]$ (è mostrato solo uno zoom) in regime di debole chemotassi ($\alpha = 10$) dell’evoluzione di una popolazione inizializzata come cluster circolare, a tre istanti di tempo successivi. (a): assenza di reotassi ($\phi = 0$) e flusso debole ($\omega = 1$). (b): assenza di reotassi ($\phi = 0$) e flusso forte ($\omega = 4$). (c): reotassi compensativa ($\phi = 1$) e flusso forte ($\omega = 4$). (d): reotassi sottocompensatrice ($\phi = 0.75$) e flusso forte ($\omega = 4$).

4.6 Reotassi dipendente dalla densità ottimizza l’aggregazione

In tutte le simulazioni eseguite ci siamo concentrati solo su valori della risposta reotattica costanti. Tuttavia le considerazioni emerse finora sulle conseguenze positive e negative di reotassi e flusso suggeriscono di ipotizzare una reotassi dipendente dalla densità. Tale scelta potrebbe essere il giusto tradeoff tra le tendenze analizzate e dunque ottimizzare la formazione di aggregati ed il loro mantenimento.

Consideriamo un coefficiente di reotassi nella forma $\phi = \phi u^p / (k^p + u^p)$, ponendo $\phi = 1$. La reotassi sarà dunque trascurabile per una popolazione dispersa e alta per una popolazione aggregata, risultando in una propensione dei clusters più grandi alla stazionarietà e in una maggiore mobilità di quelli più piccoli. Si consideri una popolazione inizialmente dispersa, flusso forte ($\omega = 4$), non stazionario e non omogeneo e regime di debole chemotassi ($\alpha = 15$). Nel caso di reotassi compensativa ($k = 0$) (figura 8a), come già dedotto nelle sezioni precedenti, il solo flusso non uniforme non è in grado di generare clusters, a causa dell’effetto antagonista e soppressivo della reotassi. In assenza di reotassi invece, si generano aggregati che vengono però distorti e trasportati dal flusso.

Introducendo la reotassi dipendente dalla densità si osserva la formazione di clusters che non migrano ma rimangono stazionari. (in figura 6b il caso con $k = 4$). Questo perché gli aggregati, finché sono di piccole dimensioni, risentono di una debole reotassi, il che ne consente la crescita fino al raggiungimento di una densità considerevole. A questo punto la loro reotassi è alta e li preserva dall’azione distruttiva del flusso variabile, mantendendone integrità e posizione. In conclusione una reotassi dipendente dalla densità permette quindi sia la formazione di clusters negli stadi iniziali che la loro successiva conservazione, caratteristiche che non erano invece contemplate contemporaneamente da una reotassi costante.

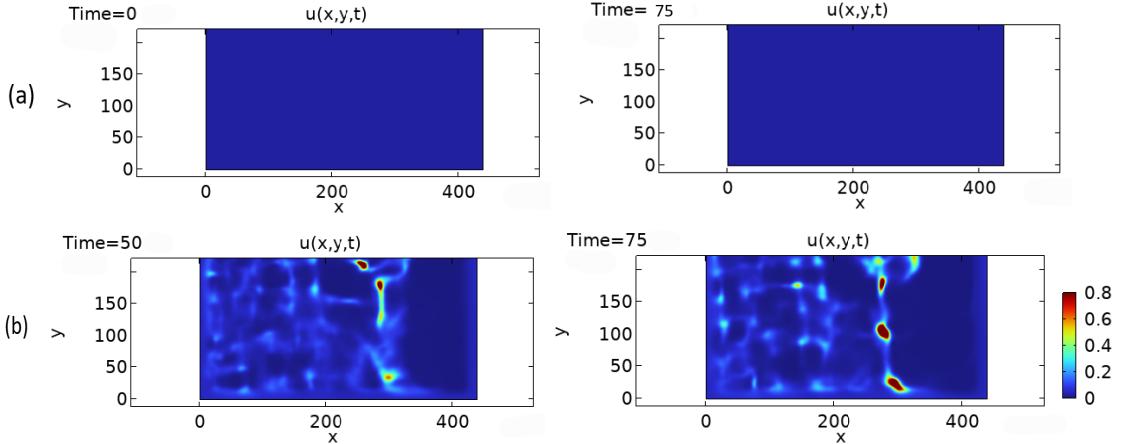


Figura 8: Simulazione dell’evoluzione temporale di una popolazione inizialmente dispersa ($u_0(x, y) = U$ e $v_0(x, y) = U + \epsilon(x, y)$ con $U = 0.05$ e $\epsilon(x, y)$ perturbazione random), in un dominio rettangolare $\Omega = [0, 440] \times [0, 520]$ (qui è presentato uno zoom), in regime di debole chemotassi ($\alpha = 10$) e flusso forte ($\omega = 5$). La reotassi è assunta dipendente dalla densità ($\phi = \phi u^p / (k^p + u^p)$) con parametri $p=2$ e $\phi = 1$. Il valore di k varia nelle diverse simulazioni: (a): $k = 0$ (reotassi compensativa) e (b): $k = 4$. Il flusso usato è il flusso oceanico estratto da HYCOM, lo stesso di figura 7.

5 Moto degli spermatozoi

Utilizzando il modello di Painter presentato nelle sezioni precedenti, abbiamo studiato il moto degli spermatozoi nelle tube di Falloppio, focalizzandoci sul ruolo fondamentale della reotassi. La generica densità di popolazione u definita nel modello (3) rappresenta, in questo studio, la densità degli spermatozoi, mentre v rappresenta la densità del chemioattrattore da essi prodotto. Per poter applicare il modello (3) all’analisi del moto degli spermatozoi, abbiamo dovuto innanzitutto determinare il valore dei parametri relativi a questi organismi. Non per tutti i coefficienti è stato possibile trovare un valore che possa essere ragionevolmente associato al moto degli spermatozoi, a causa della mancanza di dati quantitativi in letteratura e della difficoltà pratica nel determinare sperimentalmente alcune caratteristiche del moto.

Alcune grandezze sono tuttavia note. In particolare, il termine di crescita degli spermatozoi è nullo ($\rho = 0$), in quanto questi organismi non si riproducono. Inoltre, il rapporto tra i coefficienti di diffusione δ è piccolo poichè la densità degli spermatozoi diffonde meno rapidamente rispetto al chemioattrattore che secernono (ipotizziamo $\delta = 0.1$). Siccome gli spermatozoi nuotano controcorrente, esibiscono reotassi positiva (ipotizziamo $\phi = 2$ e relazione (R1)). Non siamo però a conoscenza dei valori dei tassi di produzione e decadimento del chemioattrattore, della sensitività chemiotattica e di altri coefficienti. Ricordiamo che il modello [3] è adimensionizzato, perciò i risultati e le scale temporali e spaziali non saranno interpretabili quantitativamente, perché riscalati con coefficienti non noti. Ci limitiamo dunque ad analizzare la dinamica da un punto di vista puramente qualitativo al variare di alcuni parametri.

Non si è a conoscenza del flusso nelle tube, tuttavia in alcuni esperimenti biomedici ([6]) è stato utilizzato un flusso con velocità $30 \mu\text{m/s}$. In [4] sono stati condotti esperimenti ipotizzando una viscosità dinamica nel range di $3 - 10 \text{ mPa} \cdot \text{s}$. Infine è noto ([6]) il diametro delle tube di Falloppio, circa $3 - 12 \text{ mm}$. Basandoci su queste grandezze è possibile stimare il numero di Reynolds che risulta essere inferiore all’unità. Si possono quindi considerare trascurabili gli effetti della turbolenza, siccome si assume moto laminare per numero di Reynolds al di sotto di $2 * 10^3$.

Abbiamo dunque simulato il flusso degli spermatozoi, risolvendo le equazioni (3) in geometrie e condizioni di flusso differenti, interpretando i risultati ottenuti alla luce delle considerazioni biologiche.

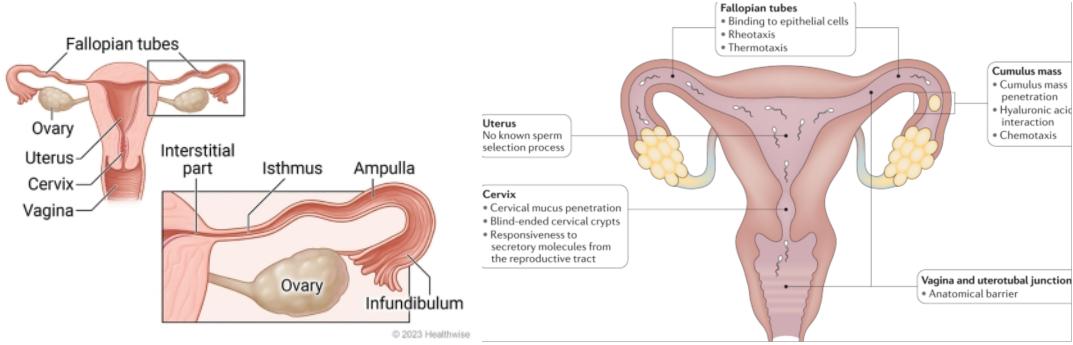


Figura 9: Anatomia delle tube di Falloppio ([17] , [8])

5.1 Flusso di Poiseuille in condotto rettangolare

5.1.1 Solo Reotassi

Per riprodurre il dominio delle tube di Falloppio siamo partiti da una geometria semplice: abbiamo simulato il moto inizialmente in un condotto rettangolare con base molto maggiore dell'altezza. Data la geometria delle tube e $Re < 1$ è ragionevole utilizzare flusso di Poiseuille $\mathbf{w} = (A(1 - y)y, 0)$ con $A = 0.18 \text{ mm/s}$. Nelle simulazioni effettuate il flusso è diretto da sinistra verso destra. Il bordo destro rappresenta il punto di ingresso degli spermatozoi nelle tube di Falloppio, che, per reotassi, si sposteranno nel tempo verso sinistra (controcorrente), dove ipotizziamo sia situato l'ovulo.

Solo una piccolissima parte degli spermatozoi presenti nell'apparato riproduttivo femminile dopo l'ejaculazione riuscirà a raggiungere le tube di Falloppio. La massa da noi considerata in ingresso rappresenta solamente questa piccola parte e supponiamo che il suo ingresso nell'ovidotto sia graduale nel tempo. Per esprimere matematicamente queste considerazioni abbiamo utilizzato per la densità u una condizione iniziale nulla su tutto il dominio e una condizione di Dirichlet sul bordo destro data da una gaussiana in tempo moltiplicata per una gaussiana in spazio. Sui bordi inferiore e superiore del dominio abbiamo imposto condizioni di Neumann omogenee per l'impermeabilità delle pareti (flusso nullo). Per il chemoattrattore v prodotto dagli spermatozoi abbiamo supposto condizione iniziale nulla e flusso nullo al bordo.

In questa prima simulazione si osserva correttamente il moto della densità di spermatozoi nella direzione opposta al flusso (figura 10(a)). Questo si può ricondurre al fatto che gli spermatozoi esibiscono reotassi positiva (nel modello $\phi > 1$) e sono dunque in grado di opporsi alla corrente.

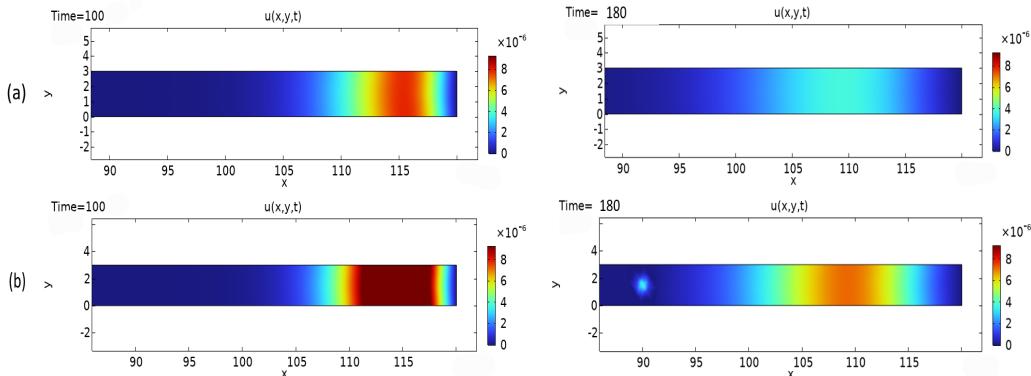


Figura 10: Moto degli spermatozoi in condotto rettangolare $[0, 3] \times [0, 120]$ (è mostrato uno zoom) con flusso di Poiseuille diretto verso destra. Dato al bordo destro $u(120, y, t) = nd(t) * gp(y)$ con $nd(t)$ gaussiana in tempo di media 5 e varianza 2 e $gp(y)$ gaussiana in y con media 1.2 e varianza 0.1. (a): Simulazione in assenza di chemoattrattore prodotto dall'ovulo. (b): Simulazione includendo equazione per il chemoattrattore prodotto dall'ovulo, con sorgente circolare (ovulo) data da $ov(x) = 1 - \tanh(10((x - 90)^2) + (y - 1.5)^2 - 0.5))$ con $\eta = 0.25$. Non consideriamo morte di spermatozoi $\epsilon = 0$.

5.1.2 Inclusione dell'ovulo

Ricordiamo che nel modello di Painter la dinamica della popolazione è descritta su scale molto maggiori di quella del singolo individuo. Un singolo spermatozoo ha una lunghezza caratteristica dell'ordine di 10^{-3} mm , mentre la cellula uovo ha dimensioni molto maggiori, dell'ordine di 10^{-1} mm . Potrebbe dunque avere senso includere l'attrazione chimica che esercita.

Abbiamo quindi considerato la presenza dell'ovulo nel dominio per osservare l'influenza dei gradienti chemiotattici nelle sue vicinanze (modello (4)). Assumiamo la sorgente (l'ovulo) del fattore chimico c come una regione circolare $ov(x)$ (modellizzata con una tangente iperbolica per ridurre il costo computazionale). L'attrattore prodotto dall'ovulo ha influenza solo nelle sue immediate vicinanze, il che motiva la scelta di un coefficiente di diffusione molto basso ($d = 0.1$). Tale attrazione è maggiore rispetto a quella del chemoattraente prodotto dagli spermatozoi, dunque ipotizziamo $\alpha = 2 < \beta = 4$. Ai bordi imponiamo flusso nullo e supponiamo condizione iniziale confinata nella regione $ov(x)$. I risultati della simulazione mostrano che, dopo un certo tratto del condotto, la densità degli spermatozoi risente dell'attrazione del fattore chimico che diffonde dall'ovulo e si concentra velocemente attorno ad esso (figura 10(b)). Confrontando le simulazioni in 10(a) e 10(b) si noti che, correttamente, il principale meccanismo responsabile della migrazione degli spermatozoi rimane la reotassi. Infatti, in accordo con le evidenze sperimentali, la sola attrazione chimica esercitata dell'ovulo non è sufficiente a guidare gli spermatozoi lungo il canale, ha effetto solo locale in prossimità della sorgente. In assenza di reotassi gli spermatozoi non raggiungerebbero mai l'ovulo in quanto sarebbero trasportati via dalla corrente.

5.1.3 Flusso variabile

Per rendere la simulazione del moto degli spermatozoi più fisicamente realistica, abbiamo modificato il flusso, assumendo modulo di velocità A variabile sinusoidalmente in x : $\mathbf{w} = [(A + a * \sin(nx))(1 - y)y, 0]$. Ciò potrebbe rappresentare, in modo molto semplificato, le contrazioni muscolari delle pareti del condotto e l'azione di ciglia e mucose, che influenzano il campo di velocità. Con questa variazione si ottiene un flusso della densità di spermatozoi caratterizzato da velocità differenti. Con il passare del tempo la distribuzione di densità è sempre meno regolare e la popolazione sembra quasi organizzarsi in più gruppi (figura 11). Gli spermatozoi incontrano nel tragitto numerosi ostacoli e sono pochi quelli che raggiungono l'ovulo, dunque è ragionevole considerare una diminuzione della densità degli spermatozoi durante il moto. Questo motiva l'inclusione di un termine di morte nell'equazione per la densità u (ipotizziamo un tasso $\epsilon = 0.01$).

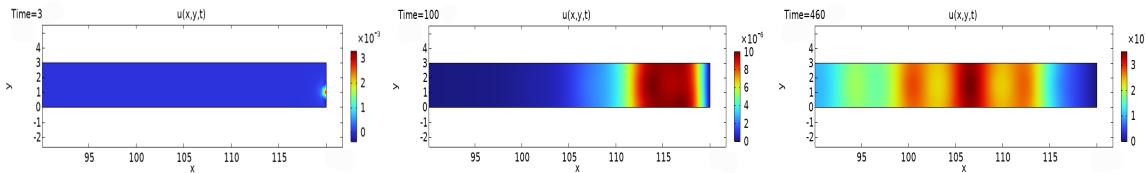


Figura 11: Moto degli spermatozoi in condotto rettangolare $[0, 3] \times [0, 120]$, stesso setup della figura 10(a) ma con flusso di Poseuille variabile nella coordinata x , dato da $\mathbf{w}(x, y) = [(A + a * \sin(nx))(1 - y)y, 0]$ con $A = 0.18$, $n = 1$ e $a = 0.1$.

5.2 Geometria curva e flusso Navier-Stokes

A questo punto abbiamo cercato di ricostruire una geometria più realistica e simile al tratto di apparato riproduttivo femminile in cui si muovono gli spermatozoi. Preliminary abbiamo risolto le equazioni di Navier Stokes, ottenendo il campo di flusso all'interno delle tube, ora variabile anche in tempo. Sulla scorta di quanto presentato in [4] la viscosità è stata posta pari a $\mu = 8 \text{ mPa}$. Le altre caratteristiche del flusso (pressione e densità), vista la pressoché totale assenza di dati in letteratura, sono state supposte a valori ragionevoli, in modo da originare un flusso con direzione coerente con la realtà [5]. In questo setup abbiamo dunque risolto il sistema (4) includendo anche l'equazione per il chemoattraente prodotto dall'ovulo e ipotizzando come sorgente una regione circolare in prossimità dell'ovaio. Le condizioni al bordo e iniziali per i campi u , v e c sono le stesse presentate nelle sezioni precedenti. In particolare è stata supposta la solita condizione di Dirichlet gaussiana per la densità di spermatozoi sul

bordo d'ingresso delle tube, a rappresentare la massa di spermatozoi entrante, proveniente dall'utero. La simulazione ottenuta prevede correttamente la migrazione degli spermatozoi controcorrente, lungo il condotto curvo, guidati da reotassi fino in prossimità dell'ovulo a cui tendono poi ad avvicinarsi per chemiotassi (figura 12).

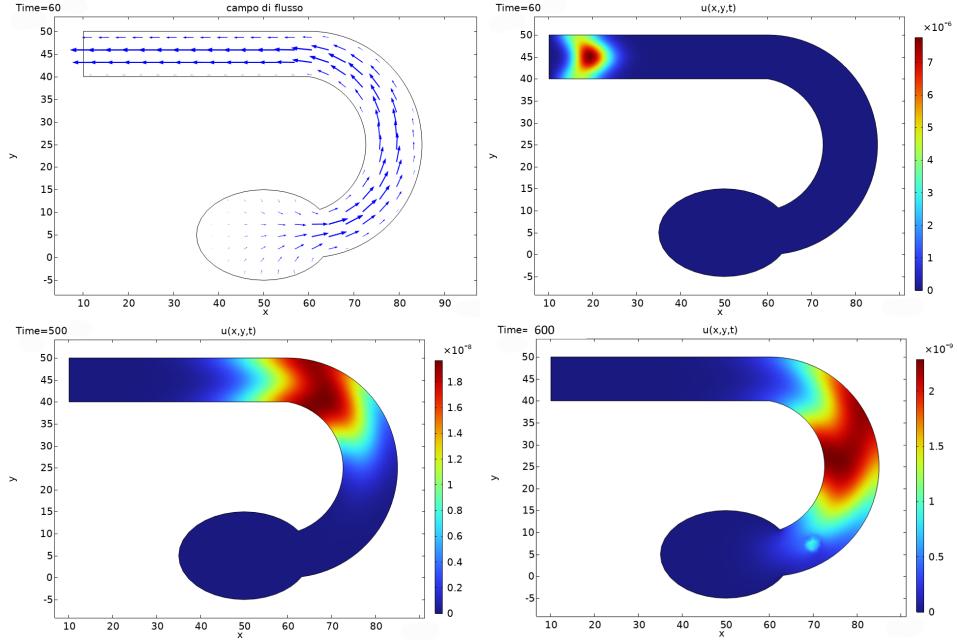


Figura 12: Campo di flusso e moto degli spermatozoi in un condotto rettilineo che diventa curvo (tube di Faloppio) e sfocia in una parte ellittica (ovaie) a quattro istanti di tempo successivi. Al bordo sinistro $u = nd(t) * gp(y)$ con $nd(t)$ gaussiana in tempo di media 5 e varianza 2 e $gp(y)$ gaussiana in y con media 45 e varianza 0.2. Sorgente di chemoattrattore dell'ovulo data da $ov(x) = 1 - \tanh(10((x - 70)^2) + (y - 7)^2 - 2))$ e $\eta = 0.05$. Per il flusso i restanti parametri utilizzati sono $\rho = 1500 \text{ kg/m}^3$, $P_{in} = 0 \text{ Pa}$ all'ingresso del condotto rettangolare e $P_{out} = 0.01 \text{ Pa}$ sul bordo dell'ellisse. I parametri non specificati sono scelti come nelle sezioni precedenti e consideriamo tasso di morte $\epsilon = 0.01$.

6 Conclusione

L’aggregazione può risultare essenziale in varie fasi del ciclo di vita di una popolazione, ma è un fenomeno complesso e può essere molto difficile capire quando e come questa avviene. Il modello (3) è un’ottima descrizione matematica del fenomeno, applicabile ad un’ampia varietà di casi in natura e presenta buoni riscontri con i dati osservabili. Da una sua analisi siamo in grado di descrivere con più chiarezza il ruolo dei diversi fattori coinvolti nel processo di clustering. Esso è possibile solo se la risposta chemiotattica è sufficientemente forte, la popolazione produce una quantità sufficientemente alta di attrattore e la densità dispersa di popolazione è sufficientemente alta. Inoltre abbiamo concluso che anche flusso e reotassi hanno una forte influenza sul raggruppamento. Flussi non uniformi favoriscono il clustering ma contemporaneamente potrebbero frammentare aggregati preesistenti. La reotassi sopprime e rallenta il processo di autoaggregazione ma, d’altra parte, ha effetto di preservare i cluster che, una volta formati, rimangono così stabili. Inoltre velocizza l’unificazione, fattore molto importante se la popolazione trae vantaggio dall’organizzarsi in pochi aggregati di grandi dimensioni. I membri di gruppi più grandi infatti necessitano di meno forza reotattica per mantenere la posizione, risparmiando così molte energie. Infine abbiamo concluso che una risposta reotattica dipendente dalla densità è ottimale in quanto favorisce inizialmente la formazione e in seguito il mantenimento di aggregati, al contrario della reotassi costante.

Questo modello può descrivere una grande varietà di casi in natura e opportune estensioni possono migliorarne l’accuratezza. Nel nostro lavoro abbiamo sempre utilizzato una relazione di reotassi molto semplificata, forme più precise possono essere derivate da modelli individual based. Altre estensioni potrebbero essere l’inclusione di equazioni per la dinamica dei gameti (in applicazioni a studi sulla riproduzione di organismi marini), o esplorare l’impatto della comunicazione chimica distinguendo tra i due sessi.

Nell’applicazione del modello allo studio del moto degli spermatozoi nelle tube di Falloppio abbiamo svolto un’analisi molto semplificata. Ci siamo concentrati sulla dinamica da un punto di vista qualitativo e la carenza di dati misurabili non ha consentito una corretta interpretazione fisica quantitativa dei risultati ottenuti. Abbiamo comunque evidenziato il ruolo fondamentale della reotassi nel fenomeno di migrazione degli spermatozoi nelle tube di Falloppio. Inoltre abbiamo provato ad estendere il modello includendo il ruolo dell’ovulo e della relativa comunicazione chimica con gli spermatozoi nelle sue vicinanze. Tale attrazione chimica non è importante nel definire la direzione di migrazione degli spermatozoi, guidata principalmente dalla reotassi, ma assume un ruolo fondamentale in prossimità della cellula uovo, attirandovi i gameti e dunque portando alla fecondazione.

Un’estensione possibile a questo modello potrebbe essere quella di includere la migrazione dell’ovulo lungo le tube. Un’altra possibilità potrebbe essere quella di modellare la risposta reottattica degli spermatozoi in relazione al loro tempo di vita, introducendo un’opportuna variabile di struttura. In aggiunta una diversa adimensionalizzazione del modello potrebbe facilitare la determinazione di un maggior numero di coefficienti o suggerire eventuali semplificazioni di alcuni termini, ottenendo così una descrizione più accurata e fisicamente interpretabile. Inoltre in futuro, grazie a nuove scoperte o tecniche più avanzate, gli studi sperimentali potrebbero offrire maggiori informazioni sulle caratteristiche fisiche relative al processo di riproduzione e dunque fornirci dati più precisi. Ciò consentirebbe di ben definire i coefficienti coinvolti e, con opportune ulteriori estensioni, questo modello potrebbe offrire un’interessante descrizione matematica del moto degli spermatozoi.

In generale questo studio potrebbe essere un buon punto di partenza per comprendere il ruolo di chemiotassi e reotassi nel complesso fenomeno di auto-organizzazione.

Riferimenti bibliografici

- [1] K. J. Painter, *The impact of rheotaxis and flow on the aggregation of organisms*, J. R. Soc. Interface 18, 2021.
- [2] Bahat A, Tur-Kaspa I, Gakamsky A, Giojalas L, Breitbart H, Eisenbach M., *Thermotaxis of mammalian sperm cells: a potential navigation mechanism in the female genital tract*, Nature Medicine 9:149–150, 2003.
- [3] Miki K, Clapham DE., *Rheotaxis guides mammalian sperm*, Current Biology 23:443–452, 2013.
- [4] Vasily Kantsler, Jörn Dunkel, Martyn Blayney, Raymond E Goldstein, *Rheotaxis facilitates upstream navigation of mammalian sperm cells*, Kantsler et al. eLife, 2014.
- [5] Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "fallopian tube". Encyclopedia Britannica, 16 Mar. 2024, <https://www.britannica.com/science/fallopian-tube>.
- [6] Jon Romero-Aguirregomezcorta, Ricardo Laguna-Barraza, Raúl Fernández-González, Miriama Štiavnická, Fabian Ward, Jennifer Cloherty, Denis McAuliffe, Peter B Larsen, Andreas M Gruber, Alfonso Gutiérrez-Adán, David Newport and Seán Fair, *Sperm selection by rheotaxis improves sperm quality and early embryo development*, Reproduction 2021 161 343–352.
- [7] T. Hillen, K. J. Painter *A user's guide to PDE models for chemotaxis.* , 2008.
- [8] Leung, E.T.Y., Lee, CL., Tian, X. et al., *Simulating nature in sperm selection for assisted reproduction*, Nature Rev. Urol. 19, 16–36, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00530-9>
- [9] Painter KJ. *Mathematical models for chemotaxis and their application in self organisation phenomena*, Princ: J. Theor.Biol. 481, 162-182, 2019.
- [10] M.Zaferani et al. *Rolling controls sperm navigation in response to the dynamic rheological properties of the environment*, eLife, 2021.
- [11] S.Patra et al., *Simulation of autopropulsion mechanism of microorganism inside microchannel*,Comsol Conference in Pune, 2015.
- [12] Tian, F.-B.; Wang, L. *Numerical Modeling of Sperm Swimming.*, Fluids 2021, 6, 73.
- [13] Omori, T. and Kikuchi, K. and Schmitz, M. and Pavlovic, M. and Chuang, C.-H and Ishikawa, T., 2022 *Rheotaxis and migration of an unsteady microswimmer*, vol 930,Journal of Fluid Mechanics
- [14] Burbano-L. DA, Porfiri M *Modeling multi-sensory feedback control of zebrafish in a flow*, PLOS Computational Biology, 2022.
- [15] Suarez SS, Pacey AA. *Sperm transport in the female reproductive tract*. 2006.
- [16] Marcos, Fu HC, Powers TR, Stocker R., *Bacterial rheotaxis*, Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 2012 .
- [17] Healthwise Staff, *Ectopic pregnancy locations*, Clinical Review Board,2023